Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

FALL-KONTROLL-STUDIE ZU AUSGEWÄHLTEN RISIKOFAKTOREN BEI MORBUS CROHN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Eveline Großmann, geb. Mortag
aus Tübingen

1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536517_0017

Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

FALL-KONTROLL-STUDIE ZU AUSGEWÄHLTEN RISIKOFAKTOREN BEI MORBUS CROHN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Eveline Großmann, geb. Mortag
aus Tübingen

1984

Dekan: Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Malchow
2. Berichterstatter: Professor Dr. K. Dietz

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

Für die Überlassung des Themas, die freundliche Betreuung sowie die Hilfe in Rat und Tat danke ich recht herzlich Herrn Prof. Dr. med. H. Malchow und Frau Dr. S. Naujoks-Heinrich. Darüberhinaus gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. rer. nat. K. Dietz und Frau Dipl. Inform. Med. B. Pietsch-Breitfeld für die hilfreiche statistische Beratung. Für treue und ausdauernde Zusammenarbeit danke ich meiner Mitdoktorandin und Freundin Sabine Gottschalk.

Die vorliegende Arbeit umfaßt den ersten Abschnitt einer aus zwei Teilen bestehenden Fall-Kontroll-Studie zu ausgewählten Risikofaktoren bei Morbus Crohn.

Beide Teile beziehen sich auf das gleiche Probandenkollektiv und beruhen auf gleichem methodisch-statistischem Vorgehen.
Die beiden getrennt vorliegenden Dissertationen bilden eine sich ergänzende Gesamtheit zu obigem Thema und wurden von den beiden Einzelautoren gemeinsam erarbeitet.

Inhalt

	Seite
A Einleitung und Fragestellung	1
B Methode	2
I. Festlegung der Probandenzahl	2
II. Auswahl der Probanden	3
1. Auswahl der Patienten	3
2. Auswahl der Kontrollpersonen	6
III. Struktur des Interviews	7
IV. Durchführung des Interviews	9
V. Auswertung des Interviews	9
VI. Statistik	11
1. Auswertung der 4-Felder-Tafel	11
2. Interpretation des Kreuzproduktverhältnisses *(odds ratio)*	12
C Ergebnisse	14
I. Zur Symptomatik des Morbus Crohn	14
1. Durchfall und Durchfallhäufigkeit	14
2. Blut im Stuhl	15
3. Schleim im Stuhl	15
4. Größe und Gewicht	15
II. Extraintestinale und systemische Komplikationen des Morbus Crohn	16
1. Hautausschläge (z.B. Erythema nodosum etc.)	17
2. Gelenkbeschwerden	17
3. Gallensteine	17
4. Nierensteine	17
III. Familiäre Häufung des Morbus Crohn	18
1. Geschätztes relatives Erkrankungsrisiko für erstgradig Verwandte von Crohnpatienten	19
2. Geschätztes relatives Erkrankungsrisiko für zweit- und drittgradig Verwandte von Crohnpatienten	19

Seite

IV. Nebeneinander von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in einer Familie 20
V. Gemeinsames Vorkommen von Morbus Crohn und Morbus Bechterew 20
VI. Gleichzeitiges Auftreten von Morbus Crohn und Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis 24
1. Heuschnupfen und Morbus Crohn 24
2. Asthma und Morbus Crohn 24
3. Medikamentenallergie und Morbus Crohn 24
3.1. ohne Berücksichtigung des auslösenden Medikaments 24
3.2. nach den auslösenden Medikamenten aufgeschlüsselt 25
4. Sonstige Allergien 25
VII. Möglicher Einfluß weiterer Risikofaktoren 28
1. Möglicher Zusammenhang zwischen der Crohnschen Erkrankung und der Stilldauer 28
2. Möglicher Zusammenhang zwischen Morbus Crohn und der Einnahme von Antibiotika 28
3. Möglicher Zusammenhang zwischen Morbus Crohn und vorausgegangener Appendektomie 29
4. Möglicher Zusammenhang einiger ausgewählter sozialer Parameter und des Morbus Crohn 29
4.1. Geburtsland 30
4.2. Familiäre Situation 30
4.2.1. Geschwisterzahl 30
4.2.2. Familienstand 31
4.2.3. Kinderzahl 32
4.3. Bildungsstand 32
4.3.1. Schulart 33
4.3.2. Schulabschluß 34
4.4. Berufliche Position 35

D Diskussion 37

Seite

E Zusammenfassung 57

F Literatur 59

G Anhang 94

I. Einige Angaben zur familiären Häufung des Morbus Crohn 94
II. Randomisierungsschema 97
III. Interviewanleitung 98
IV. Prüfung der Zuverlässigkeit der Angaben der Crohnpatienten 101

Der Anhang zum Essensteil ist dem Teil II der Fall-Kontroll-Studie zu ausgewählten Risikofaktoren bei Morbus Crohn zu entnehmen.

A Einleitung und Fragestellung

Der Morbus Crohn, eine unspezifische granulomatöse chronisch entzündliche Darmerkrankung, ist, wie viele Autoren berichten und auch in der Medizinischen Klinik Tübingen beobachtet wird, eine Erkrankung mit zunehmender Inzidenz. Dabei scheint diese Inzidenzzunahme real und nicht allein durch verbesserte diagnostische Möglichkeiten erklärbar zu sein. Besonders eindrücklich tritt diese Häufigkeitszunahme in der westlichen, industrialisierten Welt zutage.

Trotz intensiver epidemiologischer Forschung ist die Ätiologie der Crohnschen Erkrankung bislang ungeklärt. Verschiedene Faktoren treten bei der Suche nach möglichen Ursachen in den Vordergrund der Diskussion: immunologische Veränderungen, genetische Prädisposition, diätetische Gewohnheiten, Veränderungen der Mikroflora des Darmes, Umweltfaktoren im weitesten Sinne sowie psychosomatische Faktoren.

In dieser Arbeit soll anhand einer Fall-Kontroll-Studie der Einfluß einiger ausgewählter Parameter auf die Entstehung des Morbus Crohn geprüft werden. Gleichzeitig soll diese Arbeit zeigen, ob kontrollierte Interviewstudien mit zwei Kontrollgruppen, die in den Vereinigten Staaten von Amerika für epidemiologische Fragestellungen breite Anwendung finden, auch in Deutschland möglich sind. Aus diesem Grund werden in dieser Arbeit die methodischen Grundlagen mit besonderer Ausführlichkeit geschildert. Neben der Untersuchung potentieller Risikofaktoren werden im ersten Teil der Studie einige Symptome sowie Begleiterkrankungen des Morbus Crohn dargestellt.

B Methode

Diese Untersuchung stellt eine Fall-Kontroll-Studie dar, die auf der Auswertung standardisierter Interviewschemata beruht. Dabei werden die Angaben der einzelnen Patienten mit den Angaben ihrer nach Alter und Geschlecht passend ausgesuchten Kontrollpersonen verglichen. Den Patienten stehen zwei Kontrollkollektive gegenüber; zum einen die nach einem randomisierten Schema ausgewählten Nachbarn der Crohnpatienten (Nachbarschaftskontrollen), zum anderen Personen, die ebenfalls hospitalisiert sind oder waren (Krankenhauskontrollen). Durch die Einführung einer zweiten Kontrollgruppe in die übliche Anlage einer Fall-Kontroll-Studie wird nicht nur die Aussagekraft einzelner Ergebnisse erhöht, sondern werden auch mögliche Veränderungen, die z.B. lediglich auf die Tatsache der Hospitalisierung zurückzuführen sind, ablesbar.

I. Festlegung der Probandenzahl

Um unter der Annahme von Wahrscheinlichkeiten von 0,05 bzw. 0,2 für den Fehler 1. bzw. 2. Art sowie einer geschätzten Prävalenz des zu untersuchenden Faktors, der erwartungsgemäß am seltensten auftritt (familiäre Häufung mit einer Prävalenz von 0,1), ein relatives Risiko von 2 zu erhalten, ist eine Mindestzahl von 282 Patienten notwendig (200). Das relative Risiko entspricht der Inzidenz in der Patientengruppe im Verhältnis zur Inzidenz in der Kontrollgruppe. In dieser Studie läßt sich die Inzidenz nicht berechnen. Wohl aber ist es möglich, unter der Annahme, daß die Erkrankung selten und die Kontrollgruppe repräsentativ ist, für Nichterkrankte dieses relative Risiko mittels des Kreuzproduktverhältnisses, der sogenannten *"odds ratio"* abschätzen (143). Wird ein zu erwartendes relatives Risiko von 3 den Signifikanzerwartungen zugrundegelegt, d.h. der zu untersuchende Faktor ist in der Patientengruppe dreimal häufiger aufgetreten als in der Kontrollgruppe, so sind unter Annahme des oben erwähnten α- u. β-Fehlers sowie der geschätzten Prävale

99 Patienten notwendig. (200). Durch die Wahl des relativen Risikos von 3 und mehr entgeht man der Gefahr, aufgrund von Mißklassifizierungen falsche oder widersprüchliche Zusammenhänge zu berechnen, was bei einem niedriger festgelegten relativen Risiko oft der Fall ist (143).
Da aber die Anzahl der Kontrollpersonen ebenso hoch sein muß wie die der Patienten, und insbesondere bei den Nachbarschaftskontrollen mit einem Prozentsatz an Verweigerungen zu rechnen ist, der mit 30 - 40 % veranschlagt war, erhöht sich die benötigte Zahl von Patienten auf etwa 150.

II. Auswahl der Probanden

1. Auswahl der Patienten

In der Med. Klinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin I werden seit langem die Krankenblätter von Crohnpatienten gesammelt, deren Diagnose durch zwei unabhängig von einander arbeitende Gastroenterologen verifiziert worden ist. Aus methodischen und technischen Gründen mußten folgende Auswahlkriterien festgelegt werden: Es wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen der Morbus Crohn bis spätestens Oktober 1979 als sicher diagnostiziert war und die vom 1. März 1980 bis 30. Juli 1980 durch die gastroenterologische Ambulanz der Medizinischen Klinik Tübingen betreut wurden. Um die Befragung, insbesondere der Nachbarn, in etwa gleichem Zeitraum durchführen zu können, wurden Patienten, die weiter als 100 km von Tübingen entfernt wohnten, ausgeschlossen. Um eine soziale Selektion zu vermeiden, wurden auch Privatpatienten, sofern sie obige Auswahlkriterien erfüllten, mit aufgenommen.
Aus dieser Gruppe von Patienten wurden 150 nach randomisiertem Schema ausgewählt und 149 befragt.
Die Patientengruppe setzt sich demnach aus Prävalenzfällen zusammen mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 4,3 ± 3,6 Jahren, vom Zeitpunkt der Diagnosestellung an gerechnet. Das bedeutet, daß entsprechend

dem chronischen und schubweisen Verlauf der Erkrankung sich die Patienten bei Befragung nicht alle in der gleichen Krankheitsphase befinden können. Damit kann eine mögliche Beziehung der untersuchten Faktoren und des Krankheitsstadiums nicht ermittelt werden.
Nach Abschluß der Befragung stellte sich die Altersverteilung der 149 befragten Patienten wie folgt dar:

Tab. 1: Altersverteilung der 149 befragten Crohnpatienten zum Zeitpunkt des Interviews

Altersgruppe	Anzahl der Patienten	%
unter 20 Jahre	7	4,7
20 - 29 Jahre	61	40,9
30 - 39 Jahre	36	24,2
40 - 49 Jahre	32	21,4
50 - 59 Jahre	12	8,1
60 Jahre u. älter	1	0,7

Der Altersgipfel der Erkrankung liegt im Intervall vom 20. - 29. Lebensjahr, diese Beobachtung deckt sich weitgehend mit den Ergebnissen anderer Veröffentlichungen (25;32;71;89;94;111;129;136;152;162;163;172;174;179;205). Einen zweiten Altersgipfel jenseits des 50. Lebensjahres, der von einigen Autoren beschrieben wurde, konnte nicht festgestellt werden (136;152;163;174;205). Vielmehr fand sich mit zunehmendem Alter ein kontinuierlicher Abfall der Patientenzahl (32;161). Die Altersverteilung bei Beschwerdebeginn zeigt die folgende Tabelle:

Tab. 2: Altersverteilung der 149 befragten Crohnpatienten zum Zeitpunkt des Beschwerdebeginns

Altersgruppe	Anzahl der Patienten	%
10 - 19 Jahre	47	31,5
20 - 29 Jahre	59	39,6
30 - 39 Jahre	27	18,1
40 - 49 Jahre	12	8,1
50 - 59 Jahre	4	2,7

Hieraus wird deutlich, daß sich der Morbus Crohn am häufigsten um das 20. bis 29. Lebensjahr manifestiert. Auch hier zeigt sich analog zur vorherigen Tabelle keine bimodale Altersverteilung.
Bis zur Diagnosestellung verstrichen im Mittel 2,9 Jahre. Dieser Wert entspricht etwa den bislang veröffentlichten Angaben (111;161;195).
Von den 149 Patienten gaben 41 an, daß bei ihnen zuvor die Diagnose einer Colitis ulcerosa gestellt worden sei.

Das Verhältnis von Männern zu Frauen lag nach Abschluß der Untersuchung bei 1,06.
Über den möglichen Einfluß des Geschlechts bei der Entstehung des Morbus Crohn wurde viel diskutiert. KEIGHLEY (127) stellte die Hypothese auf, daß möglicherweise in Amerika eher das männliche, in Europa eher das weibliche Geschlecht dominiere. In vielen Studien zeigte sich, wie auch hier, ein annähernd gleiches Verhältnis von erkrankten Männern zu erkrankten Frauen (32;59;71;89;94;161;179).
Die mittlere Hospitalisierungshäufigkeit unserer befragten Crohnpatienten lag bei 4,3 Krankenhausaufenthalten pro Person (s = 3,1).

2. Auswahl der Kontrollpersonen

Jedem Patienten wurden zwei in Alter (±3 Jahre) und Geschlecht passende Kontrollpersonen (Nachbarschafts- und Krankenhauskontrollen) zugeordenet. So stehen sich in der weiteren Auswertung zwei Gruppen von Paaren gegenüber: zum einen die Crohnpatienten und ihre passenden Nachbarn, zum anderen die Crohnpatienten und ihre passenden Krankenhauskontrollpersonen.
Bei einer Fall-Kontrollstudie ist die Auswahl der Kontrollgruppen besonders wichtig. Fälle und Kontrollen sollten e i n e r Population angehören. Wird dies nicht berücksichtigt, werden u.U. Unterschiede berechnet, die "unecht", d.h. methodisch bedingt sind.
Variable , die selbst keinen Einfluß auf den zu untersuchenden Sachverhalt (Entstehung des Morbus Crohn) haben, ihrerseits aber beteiligte Faktoren beeinflussen können (z.B. diätetische Faktoren), sollen für Probanden eines Paares gleich sein. Durch die Zuordnung der Probanden nach Alter und Geschlecht können alters- und geschlechtsabhängige Einflüsse auf die zu untersuchenden Faktoren gleichgehalten werden.
Die eine Kontrollgruppe (Nachbarschaftskontrollen) setzt sich aus Personen zusammen, die mit den Crohnpatienten Wohnort und Wohngegend gemeinsam haben. Die andere Kontrollgruppe (Krankenhauskontrollen) umfaßt Personen, die wie die Crohnpatienten auch über längere Zeit hospitalisiert waren.
Die zufällige Auswahl der Probanden aus diesen Populationen war trotz unbekannter Gesamtzahl der Einzelpersonen mittels eines festgelegten randomisierten Schemas möglich (s. Anhang Teil II).
Die Krankenhauskontrollen waren zu 1/3 Patienten der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen, die dort wegen verschiedener Frakturen und orthopädischer Eingriffe stationär behandelt wurden. Im übrigen wurden ambulante Patienten der allgemeinen Sprechstunde in der Medizinischen

Poliklinik Tübingen befragt.
Patienten, die eine krankheitsbezogene Diät einzuhalten hatten oder an Durchfallserkrankungen litten, wurden ausgeschlossen. Auch schizophrene und geistig behinderte Personen wurden wegen Interviewschwierigkeiten nicht berücksichtigt.
Die Alters- und Geschlechtsverteilung der beiden Kontrollgruppen entspricht aufgrund des Auswahlverfahrens den Patienten.
14,8 % aus der Nachbarschaftkontrollgruppe und 34 % der Krankenhauskontrollen waren chronisch erkrankt. Die mittlere Hospitalisierungshäufigkeit liegt bei den Nachbarschaftskontrollen bei 0,8 (s = 0,8), bei den Krankenhauskontrollen bei 2,1 (s = 1,6) Krankenhausaufenthalten pro Person.

III. Struktur des Interviews

Die Daten wurden mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens erhoben. Aufgrund des großen Fragenumfangs als auch wegen der häufig verwendeten offenen Fragen schien die mündliche Befragung sinnvoll. So konnte mit einer höheren Antwortrate gerechnet werden. Es bestand für alle Probanden eine gleiche Befragungssituation, insbesondere unter Ausschluß des möglichen Einflusses durch andere Personen. Der offene Fragentyp, der dem Probanden weite Möglichkeiten der Beantwortung läßt, wurde durch vorher festgelegte Hilfsfragen bei Schwierigkeiten der Beantwortung ergänzt.

Themen des Fragebogens:

Inhaltlich gliederte sich der Fragebogen in folgende Themenbereiche:

1. persönliche Angaben
2. einige Daten zum Krankheitsbild
3. Angaben, die auf einen möglichen genetischen Einfluß hinweisen
4. Angaben, die den möglichen Einfluß weiterer Risikofaktoren erfassen

ad 1:

Hier sind Daten zusammengefaßt, auf deren Grundlage die Zuordnung der Kontrollpersonen beruht (z.B. Alter, Geschlecht, Wohnort, Hospitalisierungshäufigkeit).

ad 2:

Es wurden einige für Morbus Crohn charakteristische Symptome, Begleiterkrankungen sowie Angaben zum Krankheitsverlauf erfaßt (z.B. Blut im Stuhl, Gallensteine, Krankheitsbeginn).

ad 3:

Im Hinblick auf eine mögliche genetische Disposition des Morbus Crohn wurde nach weiteren Familienmitgliedern gefragt, die ebenfalls an Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa erkrankt sind.

ad 4:

Hierunter fallen Angaben zu: Stilldauer, Antibiotikaeinnahme, sozialen Faktoren sowie Essensgewohnheiten.

Angaben zu Familienstand, Geschwister - Kinderzahl, Schulart, Schulabschluß und beruflicher Position sollen das soziale Umfeld der Probanden charakterisieren.
Um eine Vorstellung von den Essensgewohnheiten zu gewinnen, wurden folgende Einzelangaben erfaßt:

a) Häufigkeit und Menge der zu den einzelnen Mahlzeiten eingenommenen Speisen und Getränke,
b) Regelmäßigkeit der Einnahme ausgewählter Nahrungsmittel sowie Regelmäßigkeit der Einnahme bestimmter Mahlzeiten in Kantinen o. ä.,
c) gezielte Angaben zu Obst, Salat, Brot, Süßigkeiten, Limonade, Coca-Cola,
d) Aussagen zu möglichen Änderungen der Eßgewohnheiten bei den Crohnpatienten seit Bestehen der Erkrankung, bei den Kontrollpersonen im Vergleich zu den Eßgewohnheiten vor etwa 5 Jahren.

IV. Durchführung des Interviews

Nach Erlernen der Interviewtechnik (Vermeidung von Suggestivfragen und ähnliches) wurde die Befragung innerhalb der Sommermonate 1980 durchgeführt.
Die Beschränkung auf einen einheitlichen Zeitraum war notwendig, um vor allem im Ernährungsteil saisonbedingte Einflüsse gleichzuhalten. Besonders die Angaben zu Obst-Salatsorten und Speiseeiskonsum sind stark von der Jahreszeit abhängig. Die Mengen der augenblicklich angebotenen Produkte werden sicher genauer angegeben und die Erinnerung muß für alle Probanden bezüglich "zurückliegender" Produkte den gleichen Zeitraum umfassen.
Nach Abschluß der Befragung lagen insgesamt 444 Interviews vor, davon entfallen 149 auf die Crohnpatienten, 148 auf die Nachbarschaftskontrollen und 147 auf die Krankenhauskontrollen. Die Antwortraten liegen demnach bei 99,3 % für die Crohnpatienten, bei 98,0 % für die Nachbarschafts- und bei 98,7 % für die Krankenhauskontrollen. Die mittlere Interviewdauer liegt bei etwa 45 Minuten. Sie ist für alle drei Gruppen etwa gleich.

V. Auswertung der Interviews

Eine Aufgabe der Arbeit war es, die Daten so repräsentativ und genau wie möglich zu erhalten. Die Strukturgleichheit und Repräsentativität wurden vor Untersuchungsbeginn nach standardisierten Merkmalen festgelegt (siehe oben). Die Bedingung der Beobachtungsgleichheit (gleiche Befrager, gleicher Befragungszeitraum) wurde wie oben dargestellt erfüllt. Die Zuverlässigkeit der Methode wurde anhand der Aussagen von 100 Crohnpatienten überprüft. Dazu wurden die Antworten der Patienten im Fragebogen mit Daten aus der Krankengeschichte verglichen. Diese Art der Überprüfung war leider nur für qualitative Aussagen möglich.

Es wurde angenommen, daß die Fehler bzw. Ungenauigkeiten bei der Angabe quantitativer Größen (besonders bei Mengen- und Häufigkeitsangaben im Ernährungsteil) in allen Gruppen etwa gleich sind. Diese Annahme scheint durch die gleiche Alters- und Geschlechtsverteilung der Gruppen als auch durch die zufällige Auswahl der Probanden gerechtfertigt. Weiter war im Fragebogen ein Beobachterurteil eingegangen, das den persönlichen Eindruck des Befragers widerspiegeln soll, ob die Aussagen zu einzelnen Punkten glaubhaft erscheinen. Nur ein Interview aus der Gruppe der Nachbarn mußte aufgrund eines negativen Beobachterurteils verworfen werden.

Die Mengen- und Häufigkeitsangaben zu Fragen im Ernährungsteil in Form von "Stück", "Handvoll", "Eßlöffel", "Tasse" oder ähnlichem wurden in einheitliche Maßeinheiten "Gramm/ /Wo" und "ml/Wo" umgerechnet. Als Grundlage hierzu diente eine Liste zu Umrechnungsmengen, die im Anhang I des Teils II der Studie aufgeführt ist. Dort nicht aufeführte Mengen wurden ausgewogen und sind ebenfalls dem Teil II der Studie (Anhang II) zu entnehmen.

Bei Angaben zu Obst und Salat mußte die Saisonabhängigkeit in Rechnung gestellt werden. Die zugrundegelegten Werte sind im Anhang III des 2. Teils der Studie zu finden.

Nun wurden die den Mengenangaben entsprechenden Kohlenhydrat- und Rohfaseranteile berechnet. Dazu wurde das von H.D. CREMER und Mitarbeiter herausgegebene Nährwert-Tabellenbuch verwendet (247). Bei einem Teil der Produkte konnten die Werte direkt der Tabelle entnommen werden. Bei anderen waren bei der Befragung nur Oberbegriffe erfaßt (z.B. "Marmelade"). Um hier eine treffende Zuordnung der Rohfaser- und Kohlenhydratanteile zu ermöglichen, wurden für solche Oberbegriffe Sammelwerte ermittelt, die sich als Mittelwert aus der Summe verschiedener Einzelsorten berechnen (s. Anhang IV im Teil II der Studie).

Im weiteren wurden aus Einzelangaben im Fragebogen Summen berechnet, die später verglichen wurden, z.B. Kohlenhydrat- und Rohfasersumme aus dem 1. Frühstück usw. oder

Kohlenhydrat- und Rohfasersumme aus allen Obst- und Salatangaben.

VI. Statistik

Die Grundlage dieser Arbeit stellt eine Fall-Kontroll-Studie mit zwei Kontrollgruppen dar. Damit liegen zu jedem untersuchten Parameter zwei Ergebnisse vor: zum einen die Crohnpatienten im Vergleich mit den Nachbarschaftskontrollen und zum andern die Crohnpatienten im Vergleich mit den Krankenhauskontrollen.
Die Daten wurden anhand der 4-Felder-Tafel dargestellt. Bei qualitativen Daten wurden die Paare je nach Vorhandensein oder Fehlen der Ausprägung eines Merkmals eingeordnet. Bei quantitativen Daten wurde über alle 444 Probandenangaben zu einem Merkmal der Median ermittelt und dort die Trennung der beiden Klassen vorgenommen.

1. Auswertung der 4-Felder-Tafel

Merkmal	Ausprägung 0	Ausprägung 1
Auspräg. 0	a (0/0)	b (0/1)
Auspräg. 1	c (1/0)	d (1/1)

Waagerecht sind die Crohnpatienten, senkrecht die Kontrollpersonen eingetragen.

"a" und "d" sind hierbei die Häufigkeiten der Paare, bei denen sich beide Paarlinge eines Paares bzgl. der Merkmalsausprägung nicht unterscheiden.
"b" stellt die Häufigkeit der Paare dar, bei denen der Crohnpatient die Ausprägung des Merkmals der Klasse 1 und die Kontrollperson die Ausprägung des Merkmals der Klasse 2 trägt.
"c" ist die Häufigkeit der sich entgegengesetzt verhaltenden Paare.
Der Schätzwert des Kreuzproduktverhältnisses errechnet sich über den Quotienten b:c, d.h. aus dem Verhältnis der Paare, bei welchen nur der Crohnpatient Träger

der Ausprägung 1 des Merkmals 1 ist, zu den Paaren, bei welchen allein die Kontrollperson die Ausprägung 1 des Merkmals 1 aufweist.

2. Interpretation des Kreuzproduktverhältnisses (*odds ratio*)

a) b:c = 1

Wenn der Schätzwert den Wert 1 annimmt, kommt die Ausprägung 1 des Merkmals bei den Crohnpatienten und Kontrollpersonen gleich häufig vor. Es läßt sich kein Zusammenhang zwischen der Erkrankung und dem untersuchten Parameter zeigen. Es besteht kein Unterschied des Schätzwertes des relativen Erkrankungsrisikos in Abhängigkeit vom untersuchten Faktor.

b) b:c > 1

Je größer dieses Verhältnis wird, desto enger scheint die Ausprägung 1 des Merkmals mit der Erkrankung korreliert zu sein. Der Schätzwert des Risikos bei Vorhandensein der Ausprägung 1 des Merkmals, an Morbus Crohn zu erkranken, ist größer als das Risiko ohne Merkmalsausprägung 1.

c) b:c < 1

Je kleiner das Verhältnis wird, desto weniger wird ein Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung 1 und der Erkrankung an Morbus Crohn wahrscheinlich. Das geschätzte relative Erkrankungsrisiko wird bei Vorhandensein des Merkmals also kleiner. Damit könnte das Merkmal der Ausprägung 1 als Schutzfaktor interpretiert werden.

Bei vielen dargestellten Punkten ist die Zuordnung als Folge oder Ursache des Morbus Crohn nicht möglich. So liegt oft keine Information darüber vor, wie sich der Tatbestand vor Krankheitsbeginn verhalten hat. Es ist also unbekannt, ob die jetzt erhobenen Daten in gleicher Häufigkeit bzw. in gleicher Ausprägung vor Krankheitsbeginn bestanden haben. Damit muß offen bleiben, ob die dargestellten Beobachtungen als Folgen oder Mitursachen des Morbus Crohn aufzufassen sind.

Zur Auswertung der in den 4-Felder-Tafeln dargestellten Häufigkeiten wurden statistische Signifikanztests angewendet, mit deren Hilfe die Null-Hypothese - i.e. es besteht kein Zusammenhang zwischen dem untersuchten Faktor und der Erkrankung an Morbus Crohn - entweder verworfen oder beibehalten wurde.

Der Grad der Signifikanz wurde in den Tabellen und im Text einheitlich wie folgt angegeben: $p \leq 0.05$ (*), $p \leq 0.01$ (**), $p \leq 0.001$ (***). Die Signifikanzberechnungen wurden mit dem χ^2-Test durchgeführt.
Bei einigen quantitativen Daten, z.B. Obstangaben, liegen sowohl die vom Probanden geschätzten und die errechneten Mengen vor. Zum andern wurde bei einigen Punkten die jetzige (z. Zeitpunkt des Interviews) und die früheren (d.h. bei Crohnpatienten vor Krankheitsbeginn, bei den Kontrollprobanden im Vergleich zu vor 5 Jahren) Mengenangaben ermittelt.
So war es möglich, die sich daraus ergebenden Differenzmengen zu beurteilen. Die so pro Proband berechneten Differenzen wurden nun unter den Gruppen verglichen, indem erneut eine Differenz zwischen der oben dargestellten Differenz der Crohnpatienten und der ihrer Kontrollperson ermittelt wurde. Nimmt diese zweite Differenz einen Wert größer 0 an, liegen die Angaben der Crohnpatienten höher als die der Kontrollprobanden; wird sie kleiner 0, so gilt das Umgekehrte.

C Ergebnisse

I. Zur Symptomatik des Morbus Crohn

Der erste Teil der Arbeit befaßt sich mit einigen klinischen Daten des Morbus Crohn wie Durchfall, Durchfallshäufigkeit, Blut und Schleim im Stuhl. Diese Symptome können anamnetisch auf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung hinweisen und werden gerade bei Morbus Crohn teilweise zur Berechnung des Aktivitätsindex mit herangezogen.
Um ein vorstellbares Maß der Assoziation des jeweiligen Symptoms und des Morbus Crohn zu gewinnen, wurden diejenigen Paare, bei denen der Crohnpatient das Symptom angab und seine Kontrollperson nicht, in Beziehung gesetzt zu denjenigen Paaren, die eine umgekehrte Konstellation aufwiesen. Aus diesem Verhältnis kann abgelesen werden, wieviel mal häufiger das Symptom bei Crohnpatienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen auftaucht.

1. Durchfall und Durchfallshäufigkeit

Das Symptom Durchfall betrug bei den Crohnpatienten im Verhältnis zu den Nachbarschaftskontrollen 113:2 = 56,5 und im Verhältnis zu den Krankenhauskontrollen 108:1 = 108.
Crohnpatienten gaben demnach im Vergleich zu ihren Nachbarn mehr als 50mal und im Vergleich zu den Krankenhauspatienten mehr als 100mal so häufig Durchfall an.

Wurde von beiden Paarlingen eines Paares Durchfall angegeben, wurde die durchschnittliche Durchfallsfrequenz verglichen.
Die Crohnpatienten gaben im Vergleich zu ihren Nachbarn 7mal so häufig (21:3 = 7) und im Vergleich zu den Krankenhauskontrollen 10mal so häufig (20:2 = 10)

Durchfallsfrequenzen über dreimal täglich an.

2. Blut im Stuhl

Im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen gaben Crohnpatienten statistisch signifikant häufiger Blut im Stuhl an.
Die Crohnpatienten bejahten 61mal häufiger als ihre Nachbarschaftskontrollen (61:1 = 61) und etwas mehr als 30mal häufiger als die Krankenhauskontrollen (61:2 = 30,5) die Frage nach Blut im Stuhl.
Blutungen infolge eines Hämorrhoidalleidens wurden durch eine zuvor festgelegte Zusatzfrage ausgeschlossen.

3. Schleim im Stuhl

Die Crohnpatienten gaben 81mal häufiger als die Nachbarschaftskontrollen (81:1 = 81) und 43mal häufiger als die Krankenhauskontrollen (86:2 = 43) Schleim im Stuhl an.

4. Größe und Gewicht

In beiden Gruppen zeigte sich, daß Crohnpatienten eine Größe unter 175 cm häufiger angeben als die Kontrollpersonen. Jedoch ist dieser Unterschied sehr gering und statistisch nicht signifikant.
Gegenüber beiden Vergleichsgruppen lag das Körpergewicht der Crohnpatienten häufiger unter 65 kg.

Tab. 3: Zusammenfassung der untersuchten Symptome des Morbus Crohn im Verhältnis zu den beiden Kontrollkollektiven

	Nachbarschafts-kontrollen		Krankenhaus-kontrollen	
Symptom	Kreuz-produkt-verhältnis	χ^2_N	Kreuz-produkt-verhältnis	χ^2_N
Körpergröße kleiner als 175 cm	1,08	0,08	1,2	0,36
Körpergewicht weniger als 65 kg	2,7	9,8**	2,9	14,02***

II. Extraintestinale und systemische Komplikationen des Morbus Crohn

Mit Morbus Crohn sind eine Reihe von extraintestinalen und systemischen Komplikationen assoziiert. Während für einige Veränderungen die pathogenetische Kausalkette bekannt ist (Gallensteine, Nierensteine), ist bei anderen Veränderungen der ätiologische Zusammenhang noch nicht sicher bekannt.
Im einzelnen wurden die Probanden nach Hautausschlägen, Gelenkbeschwerden, Gallen- und Nierensteinen gefragt. Als Maß für die mögliche Assoziation des Morbus Crohn und dieser Erkrankungen wird auch hier das Kreuzproduktverhältnis zu Grunde gelegt.

1. Hautausschläge (z.B. Erythema nodasum etc.)

Die Frage nach Hautausschlägen wurde bewußt allgemein unter Verzicht spezieller Diagnosen gestellt, um die Aussagen der Probanden vergleichbar zu halten. Medikamentös bedingte Hautreaktionen wurden durch vorher festgelegte Hilfsfragen ausgeschlossen.
Im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen gaben Crohnpatienten signifikant häufiger Hautausschläge an. Gegenüber den Nachbarschaftskontrollen etwa 8 mal häufiger (57:7 = 8,14; χ^2_N= 38,5***), gegenüber den Krankenhauskontrollen etwa 4 mal häufiger (50:12 = 4,1; χ^2_K= 22,9***).

2. Gelenkbeschwerden

Im Vergleich zu den Nachbarschaftskontrollen gaben Crohnpatienten etwa dreimal (61:19 = 3,21; χ^2_N= 21,7***), im Vergleich zu den Krankenhauskontrollen etwa viermal häufiger (64:15 = 4,3; χ^2_K= 30***) Gelenkbeschwerden an. Beide Ergebnisse sind statistisch signifikant.

3. Gallensteine

In beiden Vergleichsgruppen lagen bei den Crohnpatienten statistisch signifikant häufiger Gallensteine vor; so im Vergleich zu den Nachbarschaftskontrollen sechsmal häufiger (12:2 = 6; χ^2_N= 6,7**), im Vergleich zu den Krankenhauskontrollen etwa dreimal häufiger (13:4 = 3,2; χ^2_K= 4,5*).

4. Nierensteine

Im Vergleich zu den Nachbarschaftskontrollen haben Crohnpatienten fast doppelt so oft (13:7 = 1,86; χ^2_N= 1,7), im Vergleich zu den Krankenhauskontrollen dreimal so oft (13:4 = 3,2; χ^2_K= 4,5*) Nierensteine angegeben. Diese Beobachtung ist lediglich in der Krankenhausvergleichsgruppe statistisch signifikant.

Tab. 4: Zusammenfassung der untersuchten Folgeerscheinungen des Morbus Crohn

	Nachbarschafts-kontrollen		Krankenhaus-kontrollen	
Folgeerkrankung	Kreuz-produkt-verhältnis	χ^2_N	Kreuz-produkt-verhältnis	χ^2_K
Hautausschläge	8,1	38,5***	4,1	22,9***
Gelenk-beschwerden	3,2	21,7***	4,3	30 ***
Gallensteine	6	6,7**	3,2	4,5*
Nierensteine	1,9	1,7	3,2	4,5*

III. Familiäre Häufung des Morbus Crohn

In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß chronisch entzündliche Darmerkrankungen in einigen Familien gehäuft auftreten.

Weder im Kontrollkollektiv der Nachbarn noch der Krankenhauspatienten war ein Familienmitglied an Morbus Crohn erkrankt. Dagegen fand sich in 12 Familien (∿8 %) der befragten 149 Crohnpatienten ein weiteres ebenfalls an Morbus Crohn erkranktes Familienmitglied. Damit liegt das geschätzte relative Erkrankungsrisiko für Verwandte von Crohnpatienten, ebenfalls an Morbus Crohn zu erkranken, bei 25 (12,5:0,5 = 25; χ^2= 11,08***).

Unter der Fragestellung, ob eine bestimmte Verwandtschaftsgruppe bevorzugt betroffen wird, errechnete man das geschätzte relative Risiko für Verwandte der Crohnpatienten in Abhängigkeit des Verwandtschaftsgrades.

1. Geschätztes relatives Erkrankungsrisiko für erstgradig Verwandte von Crohnpatienten

Von den 12 betroffenen Familien waren in 8 Fällen erstgradig Verwandte betroffen. Damit ergibt sich ein relatives geschätztes Erkrankungsrisiko von 17 für erstgradig Verwandte von Crohnpatienten (8,5:0,5 = 17; $\chi^2_{N,K}$ = 7,1***).

In keinem Fall waren einer der beiden oder beide Elternteile der Crohnpatienten erkrankt, außerdem war kein Crohnpatient Vater eines erkrankten Kindes. In 4 Fällen waren Crohnpatientinnen Mütter eines erkrankten Kindes. Damit erkranken Kinder von Müttern, die an Morbus Crohn leiden, neunmal häufiger ebenfalls an Morbus Crohn im Vergleich zu Kindern gesunder Mütter (4,5:0,5 = 9; $\chi^2_{N,K}$ = 3,2) (siehe S. 21).
In weiteren 4 Fällen waren Geschwisterkinder von männlichen Crohnpatienten erkrankt. So zeigt sich auch hier ein neunfach erhöhtes geschätztes relatives Erkrankungsrisiko für Geschwister männlicher Crohnpatienten (4,5:0,5 = 9; $\chi^2_{N,K}$ = 3,2) (siehe S. 22).
In einem Fall waren 2 Geschwisterkinder eines Crohnpatienten betroffen. Damit ergibt sich für die Erkrankung zweier Geschwisterkinder ein dreifach höheres Erkrankungsrisiko (1,5:0,5 = 3; $\chi^2_{N,K}$ = 0,3).

2. Geschätztes relatives Erkrankungsrisiko für zweit- und drittgradig Verwandte von Crohnpatienten

In 4 Fällen waren Verwandte zweiten oder dritten Grades ebenfalls an Morbus Crohn erkrankt, Der Schätzwert für das relative Risiko für 2.- und 3.-gradig Verwandte von Crohnpatienten liegt demnach bei 9 (4,5:0,5 = 9; $\chi^2_{N,K}$ = 3,2). Dabei war in einem Fall der Neffe, in 3 Fällen Cousine oder Cousin des Patienten betroffen. In 2 Fällen sind die Verwandtschaftsverhältnisse bekannt und den beigefügten Stammbäumen zu entnehmen (siehe S. 23).

Insgesamt findet sich für Verwandte von Crohnpatienten ein statistisch signifikant höheres Risiko, ebenfalls an Morbus Crohn zu erkranken, als für Verwandte der Kontrollprobanden. Verwandte 1. Grades scheinen besonders gefährdet, aber auch weitläufigere Verwandte sind, wenn auch wegen der niedrigen Fallzahl statistisch nicht signifikant, mit einem höheren geschätzten relativen Erkrankungsrisiko behaftet.

IV. Nebeneinander von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in einer Familie

Weder in den Familien der Nachbarn noch der Krankenhauspatienten war ein Mitglied an Colitis ulcerosa erkrankt. In zwei Familien der 149 befragten Crohnpatienten (1,3 %) war ein Familienmitglied an Colitis ulcerosa erkrankt. In beiden Fällen war ein Geschwisterkind des Crohnpatienten betroffen. Im ersten Fall war einer von 4 Brüdern und im zweiten Fall die einzige Schwester erkrankt.
Damit erkranken die Geschwister von Patienten mit Morbus Crohn fünfmal häufiger an Colitis ulcerosa als die Geschwister der Kontrollpersonen (2,5:0,5 = 5; $\chi^2_{N,K} = 1,3$). Diese Beobachtung ist aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht signifikant.

V. Gemeinsames Vorkommen von Morbus Crohn und Morbus Bechterew

Vier der befragten Crohnpatienten (2,7 %) und eine Person aus der Krankenhauskontrollgruppe (0,7 %) waren an Morbus Bechterew erkrankt. Hieraus läßt sich in der Nachbarschaftskontrollgruppe ein neunfach (4,5:0,5 = 9; $\chi^2_N = 3,2$) und in der Krankenhauskontrollgruppe ein vierfach (4:1 = 4; $\chi^2_K = 2,7$) höheres relatives Risiko für Personen, die an Morbus Crohn erkrankt sind, auch an Morbus Bechterew zu erkranken, abschätzen.

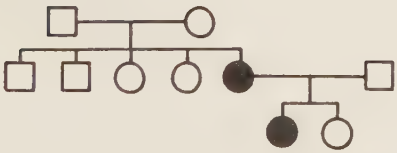
Stammbäume der betroffenen Familien

I. Darstellung der Fälle, bei denen erstgradig Verwandte unserer Patienten ebenfalls an Morbus Crohn erkrankt sind

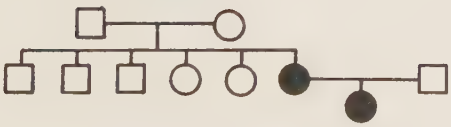
A Mutter Patientin - ein Kind erkrankt

Fall 1:

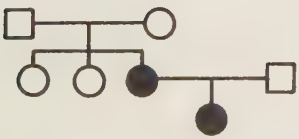
Fall 2:



Fall 3:

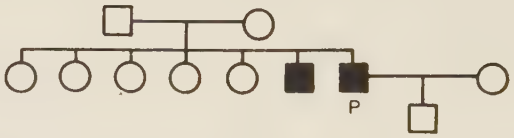


Fall 4:



B Patient und Geschwisterkind(er) erkrankt

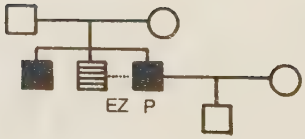
Fall 1:



Fall 2:

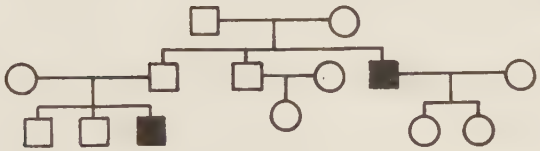
Fall 3:

Fall 4:

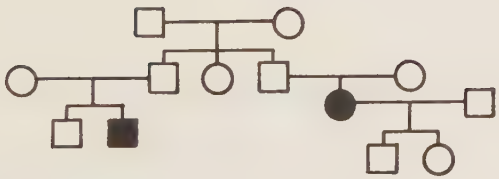


II. Darstellung von 2 Fällen, bei denen weitläufigere Verwandte betroffen sind

Fall 1:



Fall 2:



Zeichenerklärungen:

○ weibl., □ männl.

●, ■ an Morbus Crohn erkrankt

an Colitis ulcerosa erkrankt

EZ eineiige Zwillinge, P Patient

VI. Gleichzeitiges Auftreten von Morbus Crohn und Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis

Es gibt Hinweise, daß allergisch bedingte Erkrankungen gehäuft mit dem Morbus Crohn auftreten. Es wurde deshalb gezielt nach Heuschnupfen, Asthma, Medikamenten- und sonstigen Allergien gefragt.
Anhand der Probandenangaben wurde untersucht, ob sich ein gehäuftes gemeinsames Vorkommen dieser Erkrankungen und des Morbus Crohn zeigen läßt

1. Heuschnupfen und Morbus Crohn

Im Verhältnis zu beiden Vergleichsgruppen konnte gezeigt werden, daß Patienten mit Morbus Crohn auch häufiger an Heuschnupfen erkranken. Im Verhältnis zu den Nachbarschaftskontrollen fanden sich fast doppelt so viel (14:8 = 1,75; χ^2_N= 1,6), bei den Krankenhauskontrollen dreimal (15:5 = 3; χ^2_K= 4,8*) soviel Patienten mit Heuschnupfen und Morbus Crohn als Patienten, die allein an Heuschnupfen erkrankt waren.

2. Asthma und Morbus Crohn

Auch Asthma ist etwas häufiger mit Morbus Crohn assoziiert, wobei diese Beobachtung im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen nicht statistisch signifikant ist.

3. Medikamentenallergie und Morbus Crohn

3.1. Ohne Berücksichtigung des auslösenden Medikaments

Dabei zeigte sich bei Patienten mit Morbus Crohn im Verhältnis zu den Nachbarschaftskontrollen, daß eine Medikamentenallergie fast fünfmal häufiger vorkommt(23:5 = 4,6; χ^2_N= 10**). Im Verhältnis zu den Krankenhauskontrollen fand sich jedoch kaum ein Unterschied (21:18 = 1,2; χ^2_K= 0,2).

3.2. Nach den auslösenden Medikamenten aufgeschlüsselt

Bei Patienten mit Morbus Crohn fand sich im Verhältnis zu den Nachbarschaftskontrollen über 5 mal häufiger eine Penicillinallergie (11:2 = 5,5; χ^2_N= 5,8**). Im Vergleich zu den Krankenhauskontrollen fand sich kaum ein Unterschied (11:10 = 1,1; χ^2_K= 0,05).
Salazosulfapyridin und damit auch Sulfonamide werden in der Therapie des Morbus Crohn eingesetzt, was sich hier in dem häufigeren Auftreten einer Allergie gegen diese Medikamente bei den Crohnpatienten niederschlägt.
Unter Ausschluß der bei Crohnpatienten häufiger zu erwartenden Salazosulfapyridinallergie verminderte sich die Häufigkeit einer Medikamentenallergie bei Morbus Crohn in Relation zu der Nachbarschaftskontrolle deutlich (19:5 = 3.8; χ^2_N= 7,8**). Wie zuvor fand sich jedoch zwischen Patienten mit Morbus Crohn und den Krankenhauskontrollen kein Unterschied hinsichtlich der Allergierate (18:18 = 1; χ^2_K= 0).

4. Sonstige Allergien

Im Verhältnis zu beiden Vergleichsgruppen zeigte sich statistisch signifikant häufiger bei Patienten mit Morbus Crohn eine Allergie: in Relation zu den Nachbarschaftskontrollen 35:19 = 1,8; χ^2_N= 4,7* und in Relation zu den Krankenhauskontrollen 33:18 = 1,8; χ^2_K= 4,3*.
Zur näheren Charakterisierung der Allergie wurde gezielt nach Erdbeer-, Pflaster-, Kontrastmittel-, Hausstaub- und anderen Allergien (z.B. Sonnen-, Milben- u.a.) gefragt.
In allen Einzelpunkten kann keine oder nur eine geringgradige Assoziation zwischen einer bestehenden Allergie und der Crohnschen Erkrankung gezeigt werden.
Lediglich die Allergie auf Kontrastmittel findet sich bei Crohnpatienten statistisch signifikant häufiger, was sich teilweise zumindest durch die routinemäßigen Röntgenkontrastmitteldarstellungen des Magen-Darmtraktes im Rahmen von Kontrolluntersuchungen erklären läßt.

Werden deshalb die Ergebnisse unter Ausschluß der Allergie auf Kontrastmittel erneut dargestellt, findet sich zwar immer noch das häufigere gemeinsame Auftreten einer Allergie und der Crohnschen Erkrankung, jedoch ist diese Beobachtung nicht mehr statistisch signifikant: im Verhältnis zu den Nachbarschaftskontrollen 28:19 = 1,5; χ^2_N= 1,7 und im Verhältnis zu den Krankenhauskontrollen 26:18 = 1,4; χ^2_K= 1,4.

Tab. 5: Zusammenfassung des gleichzeitigen Auftretens von Morbus Crohn und Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis im Verhältnis zu den beiden Kontrollkollektiven

	Nachbarschafts-kontrollen		Krankenhaus-kontrollen	
Erkrankung aus dem allergischen Formenkreis	Kreuz-produkt-verhältnis	χ^2_N	Kreuz-produkt-verhältnis	χ^2_K
Heuschnupfen	1,75	1,6	3	4,8*
Asthma	4	1,5	2	0,6
Medikamenten-allergie	4,6	10,0**	1,2	0,2
sonstige Allergie	1,8	4,7*	1,8	4,3*

Tab. 6: Zusammenfassung der Assoziation einer Medikamentenallergie und Morbus Crohn nach einzelnen Medikamenten aufgeschlüsselt im Verhältnis zu den beiden Kontrollkollektiven

	Nachbarschafts-kontrollen		Krankenhaus-kontrollen	
Art der Medikamenten-allergie	Kreuz-produkt-verhältnis	χ^2_N	Kreuz-produkt-verhältnis	χ^2_K
Allergie auf Penicillin	5,5	5,8*	1,1	0,05
Allergie auf Sulfonamide	1,5	0,2	3	0,8
Allergie auf Salazosulfapyridin	9	3,2	9	3,2
Allergie auf andere M'All.	2	0,5	0,5	0,6
Allergie auf unbek. M'All.	3	0,8	1	0
Allergie auf Med.-Kombinationen	3	0,5	0,3	0,8

Tab. 7: Zusammenstellung des gemeinsamen Vorkommens einzelner sonstiger Allergien und des Morbus Crohn im Verhältnis zu den beiden Kontrollkollektiven

	Nachbarschafts-kontrollen		Krankenhaus-kontrollen	
Art der Allergie	Kreuz-produkt-verhältnis	χ^2_N	Kreuz-produkt-verhältnis	χ^2_K
Allergie auf Erdbeeren	4	1.5	9	3,2
Allergie auf Pflaster	2	0,4	1	0
Allergie auf Kontrastmittel	15	6,1*	7	4 *
Allergie auf Hausstaub	1	0	3	0,5
Allergie auf übriges (z.B. Sonne, Metalle)	1,2	0,4	1,2	0,4

VII. Möglicher Einfluß weiterer Risikofaktoren

Es werden bei der Entstehung des Morbus Crohn auch eine Reihe von Umweltfaktoren im weitesten Sinne diskutiert. In diesem Teil der Arbeit soll der mögliche Zusammenhang zwischen einigen ausgewählten Faktoren und der Crohnschen Erkrankung untersucht werden.
Im einzelnen wurden Angaben zu Stilldauer, Antibiotikaeinnahme und einigen sozialen Parametern ausgewertet.

1. Möglicher Zusammenhang zwischen der Crohnschen Erkrankung und der Stilldauer

Zuerst wurde untersucht, ob sich aus der Tatsache, ob jemand gestillt worden ist oder nicht, ein Zusammenhang mit der Erkrankung an Morbus Crohn nachweisen läßt.
In Relation zu den Nachbarschaftskontrollen konnte kein Einfluß dieses Faktors gezeigt werden, lediglich im Verhältnis zu den Krankenhauskontrollen deutete sich ein nicht signifikant höheres geschätztes Erkrankungsrisiko für "Nichtgestillte" an.
Wurden beide Paarlinge eines Paares gestillt und konnten sie sich an die Stilldauer (kürzer oder länger als 6 Wochen) erinnern, wurde der mögliche Einfluß der Stilldauer auf den Morbus Crohn abgeschätzt.
Dabei zeigte sich im Vergleich zu den Nachbarschaftskontrollen, daß Crohnpatienten etwa doppelt so häufig kürzer als 6 Wochen gestillt worden sind (15:7 = 2,1; χ^2_N= 2,8). Im Vergleich zu den Krankenhauskontrollen konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden (12:11 = 1,1; χ^2_K= 0,04).

2. Möglicher Zusammenhang zwischen dem Morbus Crohn und der Einnahme von Antibiotika

Patienten mit Morbus Crohn hatten im Verhältnis zu den Nachbarschaftskontrollen etwa doppelt so viel Antibiotika eingenommen (31:15 = 2,1; χ^2_N= 5,5*). Dies ließ sich aller-

dings durch die Krankenhauskontrollen nicht bestätigen (20:19 = 1,1; χ^2_K= 0,03).
Bei den Paaren, bei denen beide Paarlinge Antibiotika eingenommen hatten, und die sich beide an die Einnahmehäufigkeit erinnern konnten, zeigte sich in beiden Gruppen mit zunehmender Häufigkeit der Antibiotikaeinnahme ein Ansteigen des Schätzwertes des relativen Erkrankungsrisikos: im Verhältnis zu den Nachbarschaftskontrollen 16:7 = 2,3; χ^2_N= 3,4 und im Verhältnis zu den Krankenhauskontrollen 20:15 = 1,3; χ^2_K=0,7.

3. Möglicher Zusammenhang zwischen Morbus Crohn und vorausgegangener Appendektomie

Appendektomien bei Patienten mit Morbus Crohn waren etwa doppelt so häufig wie in der Nachbarschaftskontrollgruppe (41:19 = 2,2; χ^2_N= 7,9**), und etwa eineinhalbmal so häufig wie in der Krankenhauskontrollgruppe (41:25 = 1,6; χ^2_K= 3,8*). Beide Ergebnisse sind statistisch signifikant.
Wird die Angabe der Probanden eingeschränkt, indem für Crohnpatienten nur solche Appendektomien gewertet werden, die noch vor dem Jahr der Diagnosestellung erfolgt waren, bleibt zwar die Tendenz des obigen Ergebnisses noch deutlich zu erkennen, wird aber im Verhältnis zu den Krankenhauskontrollen nicht mehr statistisch signifikant: in Relation zu den Nachbarschaftskontrollen 37:25 =1,5; χ^2_N = 5,7* und in Relation zu den Krankenhauskontrollen 37:25 = 1,5; χ^2_K= 2,3.
Appendektomien, die bei Crohnpatienten im Rahmen notwendiger Darmoperationen erfolgten, wurden durch Hilfsfragen von vornherein ausgeschlossen.

4. Möglicher Zusammenhang einiger ausgewählter sozialer Parameter und des Morbus Crohn

In einer Reihe von Untersuchungen wird auf Zusammenhänge zwischen einigen sozialen Faktoren und der Crohnschen Erkrankung hingewiesen. In diesem Teil der Arbeit soll der

Einfluß folgender Faktoren aus dem sozialen Umfeld auf die Erkrankung dargestellt werden:

4.1. Geburtsland,

4.2. familiäre Situation - charakterisiert durch Geschwister- und Kinderzahl sowie durch den Familienstand,

4.3. Bildungsstand - für Schüler durch die besuchte Schulart, für "Nichtschüler" durch den erzielten Schulabschluß beschrieben,

4.4. berufliche Position

4.1. Geburtsland

Es stellte sich zunächst die Frage, ob Personen, die in Deutschland geboren sind, häufiger an Morbus Crohn erkrankt waren als Ausländer ohne Berücksichtigung des Herkunftslandes.
Im Verhältnis zu beiden Kontrollgruppen zeigte sich ein geringgradiges Überwiegen der in Deutschland geborenen Patienten mit Morbus Crohn. Das Ergebnis ist jedoch nicht statistisch signifikant (Verhältnis zu den Nachbarschaftskontrollen: 19:14 = 1,4; χ^2_N= 0,7; Verhältnis zu den Krankenhauskontrollen: 21:14 = 1,5; χ^2_K= 1,4).
Die Untersuchung, ob Mitteleuropäer häufiger an Morbus Crohn erkrankt waren im Vergleich zu anderen Nationalitäten, ergab in beiden Gruppen keinen Unterschied; allerdings war der Anteil an Ausländern so gering, daß schon allein aus der geringen Anzahl keine sicheren Berechnungen möglich waren. (Verhältnis zu den Nachbarschaftskontrollen: 7:7 = 1; χ^2_N= 0; Verhältnis zu den Krankenhauskontrollen: 7:7 = 1; χ^2_K= 0).

4.2. Familiäre Situation

4.2.1. Geschwisterzahl

Es wurde untersucht, ob Personen, die als Einzelkinder oder in Kleinfamilien aufgewachsen sind, häufiger an Morbus Crohn erkrankt waren.

Zwar zeigte sich im Verhältnis zu den Nachbarschaftskontrollen ein geringgradig erhöhtes geschätztes relatives Erkrankungsrisiko (19:11 = 1,7; χ^2_N = 2,1) für Einzelkinder was in der Krankenhausgruppe nicht deutlich wurde (12:11 = 1,1; χ^2_K = 1). Weiterhin konnte in beiden Gruppen bei Personen, die in Kleinfamilien (bis max. 2 Kinder) aufwuchsen, keine Häufung der Crohnschen Erkrankung gefunden werden (Verhältnis zu den Nachbarschaftskontrollen 38:34 = 1,1; χ^2_N = 0,2 und Verhältnis zu den Krankenhauskontrollen 32:27 = 1,2; χ^2_K = 0,4).

4.2.2. Familienstand

Es galt zu prüfen, ob zwischen der Crohnschen Erkrankung und einem bestimmten Familienstand ein Zusammenhang besteht.
Es zeigte sich, daß ledige Personen in Relation zu den beiden Kontrollgruppen statistisch nicht signifikant seltener und verheiratete häufiger an Morbus Crohn erkrankt waren. Diese Beobachtung ist im Verhältnis zu den Nachbarschaftskontrollen statistisch signigikant. Verwitwete fielen in beiden Gruppen durch ihr statistisch signifikant niedriges relatives geschätztes Erkrankungsrisiko auf, Geschiedene dagegen waren häufiger an Morbus Crohn erkrankt (siehe Tab. 8).

Tab. 8: Möglicher Einfluß des Familienstandes auf die Entstehung des Morbus Crohn im Verhältnis zu den beiden Kontrollgruppen

	Nachbarschafts-kontrollen		Krankenhaus-kontrollen	
Familienstand	Kreuz-produkt-verhältnis	χ^2_N	Kreuz-produkt-verhältnis	χ^2_K
ledig	0.9	0,1	0,6	2,6
verheiratet	1,2	0,4	1,9	3,8*
verwitwet	0,1	4,2*	0,1	4,2*
geschieden	2,5	1,1	2	0,6

4.2.3. Kinderzahl

Es soll gezeigt werden, ob der Morbus Crohn eher bei Personen mit vielen oder wenigen Kindern auftaucht. Um die Angaben der Probanden vergleichbar zu halten, wurden nur solche Paare untersucht, bei denen beide Partner verheiratet waren. Uneheliche Kinder wurden von keinem der befragten Probanden angegeben.
In beiden Gruppen wurde deutlich, daß die Crohnsche Erkrankung und Kinderlosigkeit in keinem Zusammenhang stehen.
Im Verhältnis zu den Nachbarschaftskontrollen wurde bei Eltern mit nur einem Kind der Morbus Crohn, wenn auch gerade nicht statistisch signifikant, häufiger beobachtet. Wurden Eltern mit zwei Kindern und Eltern mit mehr als zwei Kindern verglichen, waren auch hier die Personen mit weniger Kindern häufiger an Morbus Crohn erkrankt. Diese Beobachtung ließ sich im Vergleich zu den Krankenhauskontrollen nicht reproduzieren (siehe Tab. 9).

Tab. 9: Möglicher Zusammenhang zwischen der Crohnschen Erkrankung und der Kinderzahl im Verhältnis zu den beiden Kontrollgruppen

	Nachbarschafts-kontrollen		Krankenhaus-kontrollen	
Kinderzahl	Kreuz-produkt-verhältnis	χ^2_N	Kreuz-produkt-verhältnis	χ^2_K
keine Kinder	1,1	1	1,1	1
ein Kind	2,5	3,6	1,2	0,2
zwei Kinder	1,6	1,04	1,1	1

4.3. Bildungsstand

Es stellte sich die Frage nach einer möglichen Beziehung zwischen Bildungsstand und der Erkrankung. Dazu wurde bei Probanden, die zum Zeitpunkt der Befragung noch in der Ausbildung standen, die besuchte Schulart ausgewertet.

Sofern die Schulausbildung abgeschlossen war, wurde als Parameter hierfür der erzielte Schulabschluß verwendet.

4.3.1. Schulart

Es zeigte sich zunächst, daß die Erkrankung bei Personen, die ihre Ausbildung beendet hatten, deutlich häufiger auftrat, dabei ist diese Beobachtung im Vergleich zu den anderen hospitalisierten Patienten besonders eindrucksvoll (Verhältnis zu den Nachbarschaftskontrollen 16:8 = 2; χ^2_N= 2,6 und Verhältnis zu den Krankenhauskontrollen 6:24 = 0,25; χ^2_K= 10,5**).
Eine eindeutige Abhängigkeit der Erkrankung von der Art der besuchten Schule konnte nicht gezeigt werden. Lediglich im Vergleich zu den Nachbarn deutet sich die bevorzugte Erkrankung von Studenten und Lehrlingen an, wobei sich dies aber im Vergleich zu den Krankenhauskontrollen nicht bestätigt (siehe Tab. 10).

Tab. 10: Möglicher Zusammenhang zwischen der besuchten Schulart und dem Morbus Crohn im Verhältnis zu den beiden Kontrollgruppen

	Nachbarschafts-kontrollen		Krankenhaus-kontrollen	
Schulart	Kreuz-produkt-verhältnis	χ^2_N	Kreuz-produkt-verhältnis	χ^2_K
Hauptschule	1	0	1	0
Realschule	1	0	1	0
Lehre	5	1,3	1	0
Oberschule	1	0	3	0,5
Fachschule	1	0	1	0
Universität	5	1,3	o,7	0,2

4.3.2. Schulabschluß

Bei den Probandenpaaren, bei welchen beide Paarlinge ihre Ausbildung beendet hatten, wurde der erzielte Schulabschluß untersucht. Dabei zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem bestimmten Schulabschluß und der Erkrankung. Dennoch zeigt sich eine Häufung des Morbus Crohn bei ehemaligen Berufsschülern, im Vergleich zu den hospitalisierten Patienten auch bei ehemaligen Hauptschülern. Seltener wurde die Erkrankung bei ehemaligen Fachschülern beobachtet (siehe Tab. 11).

Tab. 11: Möglicher Zusammenhang zwischen dem erzielten Schulabschluß und dem Morbus Crohn im Verhältnis zu den beiden Kontrollgruppen

	Nachbarschafts-kontrollen		Krankenhaus-kontrollen	
Schulabschluß	Kreuz-produkt-verhältnis	χ^2_N	Kreuz-produkt-verhältnis	χ^2_K
Hauptschul-abschluß	0,9	0,03	1,5	1,3
Realschul-abschluß	0,7	0,5	0,3	2,8
Abitur	0,5	0,25	0,5	0.9
Fachschul-abschluß	0,6	1,6	0,6	1,8
Berufsschul-abschluß	1,4	1,6	1,6	2,8
Hochschul-abschluß	1	0	0,6	0,4
sonstiger Abschluß	1	0	0,5	0,25

4.4. Berufliche Position

Es war zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen einer bestimmten beruflichen Stellung und dem Auftreten des Morbus Crohn besteht.
Dazu wurde zunächst die angegebene Position betrachtet, ungeachtet dessen, ob sie zum Zeitpunkt des Interviews aktiv ausgeübt wurde oder nicht. Es wurden nur Paare berücksichtigt, bei welchen beide Partner ihre Schulausbildung abgeschlossen hatten.
Im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen waren Arbeiter statistisch signifikant häufiger an Morbus Crohn erkrankt. Seltener dagegen waren Hausfrauen erkrankt, wobei diese Beobachtung in der Nachbarschaftsgruppe statistisch signifikant war, aber auch Beamte waren im Vergleich zu den hospitalisierten Patienten statistisch signifikant seltener betroffen (siehe Tab. 12).
Nun wurden die angegebenen Positionen unter der Bedingung dargestellt, daß beide Partner eines Paares diesen Beruf auch tatsächlich ausüben. Dabei zeigte sich ein annähernd gleiches Bild der Verteilung (siehe Tab. 13).

Tab. 12: Einfluß der beruflichen Position ohne Berücksichtigung auf Ausübung zum Zeitpunkt des Interviews auf die Erkrankung an Morbus Crohn im Vergleich zu den Kontrollgruppen

	Nachbarschafts-kontrollen		Krankenhaus-kontrollen	
Position	Kreuz-produkt-verhältnis	χ^2_N	Kreuz-produkt-verhältnis	χ^2_K
Arbeiter	2,75	9,6*	1,8	4,0*
Angestellter	0,7	1,02	0,9	0,3
Selbständig	0,5	1,6	0,6	0,6
Beamter	1	0	0,2	4,9*
Hausfrau	0,4	4 *	0,6	1,9

Tab. 13: Möglicher Einfluß der beruflichen Position, unter der Bedingung, daß sie zum Zeitpunkt des Interviews ausgeübt wurde, auf die Erkrankung an Morbus Crohn im Vergleich zu den Kontrollkollektiven

	Nachbarschafts-kontrollen		Krankenhaus-kontrollen	
Position	Kreuz-produkt-verhältnis	χ^2_N	Kreuz-produkt-verhältnis	χ^2_K
Arbeiter	2,75	9,6**	3,5	5,2*
Angestellter	0,7	1,02	0,8	0,4
Selbständig	0,5	1,6	1,5	0,2
Beamter	1	0	0,1	3,2
Hausfrau	0,4	4 *	0,6	1,9

Obwohl sich bezüglich der angegebenen beruflichen Positionen in Abhängigkeit von der Berufsausübung keine nennenswerten Änderungen ergaben, wurde untersucht, ob sich ein Zusammenhang zwischen der Erkrankung an Morbus Crohn und dem aktiven Berufsleben allgemein darstellen läßt. Dabei zeigte sich in beiden Gruppen eine Häufung der Erkrankung bei Personen, die ihren Beruf nicht mehr aktiv ausübten (im Vergleich zu den Nachbarn 33:19 = 1,9; χ^2_N= 3,1 und im Vergleich zu den Krankenhauskontrollen 38:17 = 2,2; χ^2_K= 7,9**).

Darüberhinaus konnte eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit bei zunehmender Dauer der Inaktivität gezeigt werden (Auftreten des Morbus Crohn bei einer Inaktivität über 0,5 Jahre: im Vergleich zu den Nachbarn 2,5:0,5 = 5; χ^2_N= 1,3 und im Vergleich zu den Krankenhauskontrollen 5:1 = 5; χ^2_K= 2,3).

D Diskussion

Durchfall, Blut und Schleim im Stuhl gehören u.a. zu häufigen Krankheitserscheinungen des Morbus Crohn (71;76;161;199;205), wie auch in dieser Studie gezeigt werden konnte. Für die Entstehung des Durchfalles bei der Crohnschen Erkrankung kommen wohl am ehesten die pathophysiologischen Zusammenhänge in Betracht, die auch für die Colitis ulcerosa diskutiert werden. Durch die aufgehobene normale Darmsegmentation bei reduzierter Darmmotilität (29;48;98) wird eine beschleunigte Passage des Darminhaltes bewirkt. Neben der Malabsorption von Wasser, Elektrolyten, Fetten als auch von Kohlenhydraten, insbesondere der Laktose, könnten die entzündliche Veränderung der Ileocoecalklappe, die entzündliche Exsudation von Wasser und Elektrolyten im Colon und die Wirkung intraluminaler Gallensäuren mitbeteiligt sein.
Die rektale Blutung tritt bei Morbus Crohn insgesamt wohl seltener als bei der Colitis ulcerosa auf. Jedoch ist beim Morbus Crohn, vor allem bei Befall des Colons (76;161;205) und dort bevorzugt bei distaler Lokalisation mit Blutungen zu rechnen (71;76;95;161;180;205). Auch sind Fälle mit massiven Blutungen bei alleinigem Dünndarmbefall beschrieben (113).
Möglicherweise spielen, wie bei der Colitis ulcerosa auch, nicht nur die mechanische Reizung der entzündlich geschädigten Schleimhaut durch die Faeces eine Rolle, sondern auch eine erhöhte fibrinolytische Aktivität der Colonmucosa (135).
Andere häufige Symptome des Morbus Crohn wie Bauchschmerzen (76;77;102), Fieber (102;173), Erbrechen und Übelkeit (102) blieben unberücksichtigt.

Im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen fand sich bei den Crohnpatienten ein statistisch signifikant niedrigeres Körpergewicht. Da sich bezüglich der Größenangaben der Probanden kein wesentlicher Unterschied fand sowie die Alters- und Geschlechtsverteilung in allen Gruppen gleich

ist, kann dieser Unterschied als real betrachtet werden. Man kann mehrere Faktoren für das Untergewicht von Crohnpatienten verantwortlich machen. Sowohl eine geringere Nahrungsaufnahme, durch Übelkeit und Bauchschmerzen bedingt, eine beeinträchtigte Resorptionsleistung des entzündlich veränderten Darmes, als auch ein Verlust an Kalorien über den Darm durch die ständigen Durchfälle.

Bezüglich der Körpergröße ergab sich in dieser Untersuchung kein wesentlicher Unterschied zwischen den Crohnpatienten und den Kontrollpersonen. Da im Patientenkollektiv keine Kinder aufgenommen waren, konnte eine Wachstumsverzögerung, wie sie bei Manifestation des Morbus Crohn im Kindesalter häufig beschrieben ist (77;101;102; 156), nicht gezeigt werden.

Es gibt eine Reihe von Erkrankungen, die, wie viele Untersuchungen nahelegen, mit dem Morbus Crohn zusammen gehäuft auftreten.
Derartige Assoziationen sind von besonderem epidemiologischen Interesse. Es gilt aufzuklären, ob eine der beiden Erkrankungen als Folge oder Ursache der anderen Erkrankung aufzufassen ist. Durch die Erfassung solcher pathogenetischer Zusammenhänge kann das Krankheitsgeschehen besser verstanden werden.
Kann zwischen den beiden assoziierten Erkrankungen kein kausaler Zusammenhang hergestellt werden, so bleibt zu klären, ob beide Erkrankungen Ausdruck einer gemeinsamen krankhaften Veränderung sind, oder ob ein gemeinsamer Einflußfaktor die Auslösung beider Erkrankungen bewirken kann.
Crohnpatienten leiden, wie auch in dieser Studie gezeigt werden konnte, gehäuft an Gelenkbeschwerden, Hautausschlägen sowie Gallen- und Nierensteinen. Nach heutigem Wissensstand sind sie Folgeerscheinungen einer Crohnschen Erkrankung.
Einige dieser Folgeerkrankungen werden mit der anatomischen Lokalisation der entzündlichen Darmveränderungen

in Zusammenhang gebracht (101).
So werden bei ausgeprägtem Befall des Colons häufig Veränderungen der Gelenke, Haut, Augen (101) und Mundschleimhaut (16;21) beobachtet. Die gemeinsame Ursache wird in einer veränderten Permeabilität der Colonwand gesehen, wodurch bakterielle Stoffwechselprodukte in den Organismus eindringen können. Dort induzieren sie die Bildung zirkulierender Antigen-Antikörperkomplexe, die sich dann in Synovia, Haut und Choroidapparat des Auges ablagern.

In dieser Studie gaben die Crohnpatienten signifikant häufiger Gelenkbeschwerden als auch Hautausschläge an. Auf die Erfassung spezieller Diagnosen der Hautveränderungen (wie z.B. Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum) wurde verzichtet, vor allem im Hinblick auf die Nachbarn, die sich unter diesen speziellen Krankheitsbildern nichts vorstellen können. Damit war unvermeidbar, daß nicht nur Hautveränderungen erfaßt wurden, die häufig mit Morbus Crohn zusammen auftreten (101;102;132;157), obwohl Hautreaktionen auf bestimmte Medikamente (z.B. Corticosteroide) ausgeschlossen wurden. Weiterhin muß das Ergebnis dadurch eingeschränkt werden, daß Hautausschläge auch heute noch eher verschwiegen werden. Die Aussage zu diesem Punkt ist in der Gruppe der Patienten sicher verläßlicher als in den Kontrollgruppen; zum einen werden sie wissen, daß im Rahmen ihrer Krankheit Hautausschläge auftreten können und damit wachsamer gegenüber krankhaften Veränderungen sein, zum andern werden sie offener darüber Auskunft geben.

Bei ausgeprägtem Befall des Dünndarms im Verlaufe des Morbus Crohn treten vermehrt Erkrankungen in Erscheinung, deren gemeinsame Ursache in der Malabsorption von Fetten, Kohlehydraten, Vitaminen und Spurenelementen liegt (Hypalbuminämie, Hypocalciämie, Hypokaliämie, Vitamin B_{12}-, Vitamin A- und Folsäuremangel)(101;157;226). Dieser Gruppe von Erkrankungen sind auch die bei Crohnpatienten gehäuft auftretenden Gallen- und Nierensteinleiden zuzuordnen.

In Übereinstimmung mit COHEN (49) gaben auch in dieser Untersuchung Crohnpatienten statistisch signifikant häufiger Gallensteine an als die Kontrollpersonen. Dabei bleibt zu bedenken, daß asymptomatische Gallensteine bei Crohnpatienten im Rahmen der Abklärungs- und Kontrolluntersuchungen eher entdeckt werden als bei ihren Nachbarn; jedoch liegt die Prävalenz der Gallensteine bei Crohnpatienten auch im Vergleich der hospitalisierten Patienten statistisch signifikant höher.
An der Entstehung der Gallensteine sind mehrere Faktoren beteiligt. Durch die mangelhafte Rückresorption von Gallensäuren wird die Bildung von Cholesterinsteinen begünstigt (49;101;196). Die im Verlaufe eines Morbus Crohn gehäuft beobachteten entzündlich degenerativen Veränderungen der Gallenblase und -wege sowie der Leber (primär sklerotisierende Cholangitis, Zirrhose) prädisponieren ebenfalls zur Steinbildung (62;185).
Ob eine verstärkte Hämolyse oder das Vorhandensein atypischer unlöslicher Gallensalze bei der Steinentstehung beteiligt sind, ist zweifelhaft (107;129;177;205;214).

Im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen zeigte sich eine deutlich höhere Prävalenz von Nierensteinen bei Crohnpatienten, wobei diese Beobachtung jedoch nur im Vergleich zu den hospitalisierten Kontrollpersonen statistisch signifikant ist.
In der Literatur wird das gehäufte Vorkommen von Oxalat- (33;101;102;134) und Uratsteinen (33;101) bei Crohnpatienten beschrieben.
Allgemein sind an der Steinentstehung der mechanisch bedingte Aufstau in den ableitenden Harnwegen durch entzündlich verklebte Darmschlingen, als auch das eingeschränkte Urinvolumen aufgrund der entzündlichen Exsudation ins Darmlumen beteiligt. Die Entstehung von Uratsteinen wird weiterhin auf die acidotische Stoffwechsellage und daraus folgende vermehrte Uratausfällung zurückgeführt.
Für die Pathogenese von Oxalatsteinen steht die Hyper-

oxalurie im Vordergrund. Sie ist die Folge einer gesteigerten Resorption freier Oxalsäure aufgrund eines durch die gesteigerte Fettausscheidung bedingten, intraluminalen Kalziummangels (46;215).

In dieser Untersuchung fand sich bei 8 % der befragten Crohnpatienten ein familiär gehäuftes Vorkommen der Erkrankung. Diese Beobachtung deckt sich mit früher veröffentlichten Daten, die eine familiäre Häufung der Crohnschen Erkrankung von 5 - 15 % angeben (209). In Deutschland liegen bislang keine Berechnungen über die Inzidenz und Prävalenz des Morbus Crohn vor. Man kann davon ausgehen, daß diese Werte in etwa denen anderer westeuropäischer Länder entsprechen. Der Morbus Crohn gehört, obwohl eine deutliche Häufigkeitszunahme beobachtet wird, mit einer Inzidenz von 5 - 6/100 000 und einer Prävalenz von 40/100 000 (71) zu den relativ seltenen Erkrankungen. Die Wahrscheinlichkeit, daß innerhalb einer Familie zwei oder mehrere Personen gleichzeitig an Morbus Crohn erkranken, errechnete KIRSNER (130) bei einer zugrundegelegten Prävalenz von 20/100 000 auf 1:25 Mio.. GOLIGHER (96) gibt für erstgradig Verwandte eine Inzidenz von 0,5 % für chronisch entzündliche Darmerkrankungen an, für zweitgradig Verwandte liegt die Inzidenz bei 1 - 2 %. Die Zahl der betroffenen Familien liegt damit, wie auch von vielen anderen Untersuchern beschrieben, deutlich höher als zufällig zu erwarten wäre (siehe Anhang). Ohne Berücksichtigung des Verwandtschaftsgrades zeigte sich eine statistisch signifikante Erhöhung des Erkrankungsrisikos auf das 25 fache für Verwandte von Crohnpatienten im Vergleich zu Verwandten der Kontrollprobanden. Dabei fand sich eine deutliche Häufung der Erkrankung bei erstgradig Verwandten der Crohnpatienten. Kinder erkrankter Mütter waren ebenso häufig betroffen wie Geschwisterkinder der befragten Patienten. In einem Fall waren zwei Geschwister des Patienten gleichzeitig erkrankt. Die gemeinsame Erkrankung von Ehepartnern lag in keinem Fall vor.

Die Zuverlässigkeit dieser Angaben ist dadurch eingeschränkt, daß die Daten zu möglichen weiteren erkrankten Familienmitgliedern von den befragten Probanden stammen. So werden die Angaben der Crohnpatienten aufgrund des geschärften Krankheitsbewußtseins exakter sein. Weiterhin mögen die Informationen über nahe Verwandte verläßlicher sein als über weitläufigere und weiter entfernt wohnende. Dies könnte sich teilweise in dem niedrigeren geschätzten relativen Erkrankungsrisiko von weitläufigeren Verwandten ausdrücken. Aufgrund dieser Einschränkungen sind Studien anzustreben, in welchen die Informationen von den Verwandten selbst erfragt werden.
Die Häufigkeit einer Erkrankung innerhalb einer Familie wird auch durch die Familiengröße beeinflußt. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit wächst mit der Zahl an Familienmitgliedern. Die Geschwister- und Kinderzahl der einzelnen Probanden unterschied sich nur unwesentlich, so daß die beobachtete Häufung der Crohnschen Erkrankung bei erstgradig Verwandten der Patienten nicht in einer unterschiedlichen Familiengröße begründet liegt.
Aus epidemiologischer Sicht ist das gehäufte Auftreten der Erkrankung bei Geschwisterkindern von besonderer Aussagekraft. Im allgemeinen gehören Geschwister der gleichen Generation an, es stehen ihnen vergleichbare diagnostische Möglichkeiten und damit die gleiche Chance zur Krankheitserkennung zur Verfügung. Ob das Erkrankungsrisiko von Kindern der Crohnpatienten real nicht noch höher liegt, bleibt abzuwarten. Es besteht durchaus die Möglichkeit, daß sich die Erkrankung bei einem Teil der Kinder erst im späteren Leben manifestiert.

Mehrere Theorien stehen zur Diskussion, die das familiär gehäufte Auftreten der Crohnschen Erkrankung erklären sollen. In zahlreichen Studien wurde versucht, die Existenz eines infektiösen Agens oder eines anderen auslösenden Umweltfaktors sowie die mögliche genetische Determinierung des Morbus Crohn nachzuweisen.

Schon früh wurde die Hypothese einer infektiösen Genese des Morbus Crohn aufgeworfen. Das ähnliche pathologisch-anatomische Substrat, die ähnliche Lokalisation im terminalen Ileum von Morbus Crohn, Tuberkulose und Yersiniose, als auch das Vorkommen ähnlicher Erkrankungen bei Tieren wiesen auf die Beteiligung von Mikroorganismen hin. Als es 1970 gelang, aus Gewebehomogenaten von Crohnpatienten an Mäusepfoten die für die Crohnsche Erkrankung typischen granulomatösen Veränderungen zu induzieren (42;58;170; 197;220;229), gewann diese Theorie an Bedeutung. Seither wurde in vielen Untersuchungen versucht, die Beteiligung verschiedener Viren (8;9;17;18;19;91;92;93;100;103;105; 119;188;189;190;191;202;223;224) als auch verschiedener atypischer Bakterienarten (4;28;40;47;117;123;137;140; 176;182;183;203;219;221;227;229;240;241) zu beweisen. Die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Untersuchungen mögen teilweise auf methodischen Unterschieden als auch auf Problemen der Reproduzierbarkeit, Spezifität und Interpretation (45;74;170) beruhen. Festzuhalten bleibt jedoch, daß bislang kein Mikroorganismus mit Sicherheit für die Entstehung des Morbus Crohn verantwortlich gemacht werden kann. Weiterhin bleibt die Frage offen, ob sich nicht die im einzelnen angeklagten Keime erst im Gefolge des durch die Erkrankung veränderten Darmmilieus ansiedeln.
Das auch hier gezeigte häufigere Auftreten des Morbus Crohn bei erstgradig Verwandten könnte für die Beteiligung eines infektiösen Agens sprechen (159). Aber auch in dieser Studie fanden sich erkrankte Familienmitglieder, die vom Patienten weit entfernt lebten. Weiterhin lag in keinem Fall die Erkrankung bei beiden Ehepartnern vor (234;243;246), wodurch die alleinige Auslösung des Morbus Crohn durch ein infektiöses Agens weiter in Frage gestellt ist.

Als zweite Erklärung für das gehäufte familiäre Auftreten könnten vergleichbare Umwelteinflüsse angeführt werden, so z.B. ähnliche Erziehung und davon abhängig ver-

gleichbare Verhaltensgewohnheiten oder ähnliche familiäre emotionale Probleme. Gegen die alleinige Bedeutung dieser nicht näher beschreibbaren und schwer faßbaren Faktoren spricht auch hier hauptsächlich die gemeinsame Erkrankung von Personen, die nicht im gleichen Familienkreise unter ganz anderen Bedingungen aufgewachsen sind.

Zuletzt stellt sich die Frage einer genetischen Determination des Morbus Crohn. Die Häufung der Erkrankungen bei Kindern und Geschwisterkindern der Patienten, die Erkrankung weitläufiger und weit entfernt lebender Verwandter verschiedener Generation als auch die in der Literatur beschriebene Konkordanz eineiiger Zwillinge und das gehäufte Auftreten der Erkrankung in einzelnen ethnischen Gruppen (163), legen einen genetischen Einfluß nahe.
Wie aus den Fallbeispielen der Literatur als auch aus den beigelegten Stammbäumen ersichtlich wird, läßt sich kein einfacher Erbmodus feststellen.
So scheidet ein einzelnes dominantes Gen mit vollständiger Penetranz aus, zumal keine 1:1-Verteilung deutlich ist und Generationen übersprungen werden.
Auch ein einzelnes rezessives Gen, wofür der Befall von Kindern und Jugendlichen spräche (130), kann aufgrund des Befalls "Nichtblutsverwandter" ausgeschlossen werden.
Ein geschlechtsgebundener Erbgang in klassischer Weise läßt sich, obwohl die Erkrankung häufiger von Frauen auf Kinder übertragen wird, nicht nachweisen.
Als denkbare Alternativen kämen in Betracht: zum einen ein einzelnes dominantes Gen mit nur inkompletter Penetranz (vgl. Morbus Bechterew) oder die Interaktion zweier oder mehrerer Gene im Sinne eines multifaktoriellen Erbganges. Zum andern könnte lediglich die Prädisposition zur Erkrankung genetisch festgelegt sein, die erst durch das Einwirken bestimmter äußerer Faktoren zur manifesten Erkrankung führt.

Am ehesten handelt es sich wohl um einen polygenetischen Erbgang, wobei diese Gengruppen wahrscheinlich eine gesteigerte Empfindlichkeit oder abnorme Reaktionsweise auf bestimmte Umwelteinflüsse bewirken.
Diese Hypothese erklärt die familiäre Häufung, insbesondere bei erstgradig Verwandten, die auch den größten Teil des genetischen Materials gemeinsam haben. Allerdings ist damit auch vereinbar, daß es Familien gibt, in welchen die Erkrankung ein Einzelfall bleibt.
Es sind mehrere Versuche unternommen worden, diesen vermuteten genetischen Einfluß bei der Entstehung des Morbus Crohn nachzuweisen. So wurde nach einem Zusammenhang zwischen gewissen "genetischen Markern" wie Blutgruppeneigenschaften (11;116;136) sowie HLA-System (10;95;142;231) und der Erkrankung bislang ohne sicheren Erfolg gesucht. Der überzeugendste Beweis für eine genetische Determinierung liegt wohl in der Konkordanz eineiiger Zwillinge, wie sie in einigen Fällen (5;53;65;84;139;178;207) bekannt ist. Einzelfälle jedoch, z.T. durch die positive Erwartung des Untersuchers selektioniert, sind zur Klärung nicht ausreichend.

Die Hypothese eines genetischen Einflusses kann auch durch den Nachweis von Assoziationen zwischen sicher vererbten Erkrankungen und dem Morbus Crohn bekräftigt werden. Wie auch in dieser Studie gezeigt werden konnte, findet sich bei Crohnpatienten eine deutliche Häufung des Morbus Bechterew. Diese Beobachtung ist nicht statistisch signifikant; möglicherweise wären zum Nachweis schwächerer Assoziationen größere Probandenzahlen notwendig gewesen. Die Erblichkeit des Morbus Bechterew kann, wahrscheinlich über einen autosomal dominanten Erbgang mit unterschiedlicher Penetranz (27;66), als gesichert gelten (27;109). Dabei treten chronisch entzündliche Darmerkrankungen und der Morbus Bechterew häufiger gemeinsam auf als nach der zufälligen Inzidenz zu erwarten ist (Morbus Bechterew: 0,5/1000 (155))(1;59;71;155;205;216;244).

In dieser wie auch in anderen Untersuchungen ist das zeitliche Auftreten beider Erkrankungen nicht dargestellt, so daß die eine oder andere Erkrankung nicht als Folge oder Ursache der anderen angeschuldigt werden kann. Die Theorie, daß z.B. der Morbus Crohn eine Komplikation des Morbus Bechterew darstellt, bedingt durch eine Darmschädigung im Rahmen der diagnostischen und therapeutischen Röntgenbestrahlungen, ist aufgrund der lockeren Assoziation sowie des inkonstanten zeitlichen Auftretens beider Erkrankungen unwahrscheinlich. Da die Kombination der Erkrankungen nicht nur den Patienten selbst, sondern auch seine Verwandten zu betreffen scheint, kann es sich nicht um verschiedene Ausdrucksmöglichkeiten eines Gens (Pleiotropismus) handeln. Bei 90 % der Patienten mit Morbus Bechterew läßt sich das HLA-Antigen B-27 nachweisen (66), bei der Gesamtheit der Crohnpatienten dagegen läßt sich nur eine geringe Häufung dieses Antigens zeigen (141;142).
Es stellt sich nun die Frage, welcher gemeinsame Mechanismus den beiden Erkrankungen zugrunde liegt. Möglicherweise handelt es sich um Gengruppen, die zueinander in Beziehung stehen und lediglich die Prädisposition zu ähnlichen abnormen Reaktionen bewirken. Unter Einwirkung ähnlicher äußerer Faktoren könnte diese Prädisposition zu einer oder zu beiden Erkrankungen führen. Inwieweit sich hierbei die unterschiedliche Geschlechtsverteilung beider Erkrankungen auswirkt, bleibt abzuwarten.

Trotz der schwierigen Differentialdiagnose von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa kann man davon ausgehen, wie auch hier wieder gezeigt werden konnte, daß beide Erkrankungen innerhalb einer Familie nebeneinander vorkommen können (90;120;126;129;158;159;179;207;211;233).
Mehrere Studien legen auch bei der Entstehung der Colitis ulcerosa einen hereditären Einfluß nahe (23;129;233).
Durch die unterschiedlichen pathologischen Veränderungen wird unwahrscheinlich, daß es sich bei beiden Erkrankungen um quantitative Unterschiede der Ausprägung einer

gemeinsam determinierten Grundkrankheit handelt. Auch bei Patienten, die an Colitis ulcerosa leiden, findet sich häufig die gleichzeitige Erkrankung an Morbus Bechterew (1;145). So wäre vorstellbar, daß auch die Gengruppe, die für die Entstehung der Colitis ulcerosa verantwortlich ist, in Beziehung steht zu den beiden Gruppen, die die Prädisposition für Morbus Bechterew und Morbus Crohn determinieren. Möglicherweise finden sich sogar Überlappungen von Einzelgenen.

Wie in anderen Arbeiten (23;106;162) konnte auch hier die Häufung atopischer Erkrankungen wie Heuschnupfen und allergisches Asthma und andere bei Crohnpatienten nachgewiesen werden.
Allergien auf verschiedene Medikamente wurden von den Crohnpatienten eindrücklich häufiger angegeben als von ihren Nachbarn. Diese Beobachtung konnte im Vergleich zu der Krankenhauskontrollgruppe nicht bestätigt werden, so daß die hohe Rate an Medikamentenallergien bei Crohnpatienten am ehesten als Folge der Hospitalisierung im allgemeinen und der spezifischen Therapie zu sehen ist. Desgleichen können die deutlich häufiger angegebenen sonstigen Allergien weitgehend auf den hohen Anteil an Kontrastmittelallergien zurückgeführt werden, die bei den häufig durchgeführten Kontrastmitteldarstellungen des Magen-Darm-Traktes bei Crohnpatienten wenig verwunderlich sind.
Für überschießende anaphylaktische Reaktionen auf Antigene der Umwelt besteht ebenfalls eine genetische Disposition.
Jedoch ist unwahrscheinlich, daß die Crohnsche Erkrankung und atopische Erkrankungen durch eine einheitliche eventuell genetisch determinierte immunologische Reaktion im Sinne einer Anaphylaxie verstanden werden können. Jedoch kann aufgrund der Häufung allergischer und Autoimmunerkrankungen bei Crohnpatienten auch die Beteiligung immunologisch abnormer Reaktionen, wahrscheinlich genetisch verankert, vermutet werden (173).

Es wurden zum Teil widersprüchliche Veränderungen sowohl der zellulären (2;12;83;121;133;167;187;217;223;225) als auch der humoralen Abwehr beschrieben (13;14;15;35;99; 165;166;178;213). Bei all diesen Untersuchungen stellt sich vor allen Dingen die Frage der Spezifität. Können die beschriebenen Veränderungen der T- oder B-Zellen oder einzelner Immunglobuline als charakteristisch für den Morbus Crohn erachtet werden oder sind sie lediglich Ausdruck einer chronisch verlaufenden Erkrankung oder Folge der spezifischen Therapie ?

Ein denkbarer Faktor, der bei der Auslösung immunologisch abnormer Reaktionen - eine genetische Prädisposition vorausgesetzt - mitbeteiligt sein könnte, kommt in den unterschiedlichen Stillgewohnheiten zum Ausdruck. Dabei muß berücksichtigt werden, daß bei Erfassung weit zurückliegender Ereignisse aufgrund von Erinnerungsschwierigkeiten die Angaben verfälscht sein können.
Unter dieser Einschränkung fällt auf, daß die Crohnpatienten im Vergleich zu den Nachbarn deutlich kürzer gestillt worden sind. Im Vergleich zu den hospitalisierten Patienten fand sich ein geringerer Anteil von Crohnpatienten, die überhaupt gestillt wurden; bezüglich der Dauer zeigte sich kein Unterschied. Vorstellbar wäre, daß durch die kurze Stilldauer bedingt, ein relativer Mangel an Immunglobulin A vorliegt, in dessen Folge vermehrt antigene Substanzen in den Organismus eindringen können. So könnte sich eine Immuntoleranz gegenüber schädigenden Stoffen entwickeln, andererseits könnte ein verfrühter antigener Kontakt der reifenden B-Lymphozyten weitgreifende Veränderungen nach sich ziehen.
Inwieweit die häufige gleichzeitige Erkrankung (153;159) von Mutter und Kind in Abhängigkeit von Veränderungen der Muttermilch abhängig ist, bleibt abzuwarten.

Durch Antibiotika wird die Darmflora verändert. Daß ein verändertes Darmmilieu an der Manifestation chronisch entzündlicher Darmerkrankungen mitbeteiligt sein könnte, wäre vorstellbar. Von den Crohnpatienten wurden deutlich mehr Antibiotika eingenommen als von den Kontrollpersonen. Die Antibiotikaeinnahme kann sicher für die Entstehung des Morbus Crohn alleine nicht verantwortlich gemacht werden. Dagegen spricht schon das relativ seltene Auftreten der Erkrankung bei der recht häufigen Anwendung von Antibiotika. Bei entsprechender Prädisposition könnte ihnen jedoch eine Vermittlerrolle zukommen, indem durch Milieuveränderungen aus vorher harmlosen Nahrungsbestandteilen und Mikroorganismen potente, an der Krankheitsentstehung ursächlich beteiligte Agentien gebildet werden könnten.

Weiterhin war auffällig, daß bei Crohnpatienten häufiger Appendektomien durchgeführt worden sind als bei den Kontrollpersonen.
Bei den Resektionsoperationen der Patienten wird sehr häufig die Appendix mitentfernt. Zum anderen schilderten einige Patienten, daß erst im Rahmen der Appendektomie die richtige Diagnose gestellt wurde, was bei der schwierigen Differentialdiagnose "akute Appendicitis" und "Morbus Crohn" nicht verwunderlich ist.
Doch auch nach Ausschluß aller Appendektomien in der Crohnpatientengruppe, die im Jahr der Diagnosestellung und danach ausgeführt worden waren, blieb diese Tendenz deutlich.
Möglicherweise hat es sich dennoch um frühere Fehldiagnosen gehandelt, zumal auch der isolierte Befall der Appendix im Rahmen eines Morbus Crohn beschrieben ist (36;230).
Andererseits könnten an der Entstehung der Appendicitis ähnliche pathogenetische Mechanismen wirksam sein wie für den Morbus Crohn. Es wird vor allem an die später diskutierte Faser-Mangel-Theorie gedacht.

Da vieles auf die multifaktorielle Genese des Morbus Crohn hindeutet, wurde untersucht, ob sich ein Zusammenhang zwischen einzelnen sozialen Parametern und der Erkrankung aufzeigen läßt. Dabei kann natürlich durch die Erhebung einzelner Faktoren kein umfassender Einblick in die "soziale Umwelt" gewonnen werden, die sich ja aus dem Wechselspiel vieler Faktoren ergibt. So stehen die erfaßten Einzeldaten sicher in wechselseitiger Beziehung. Es eröffnet z.B. der Besuch einer bestimmten Schulart Wege zu ganz bestimmten Positionen u.a.. Da man davon ausgehen kann, daß sich diese allgemeinen Wechselbeziehungen in allen Gruppen gleichermaßen auswirken, ist die Betrachtung von Einzelparametern möglich.
Da es sich bei den Patienten um Prävalenzfälle handelt, d.h. die Patienten waren über einen mehr oder weniger langen Zeitraum chronisch erkrankt, können krankheitsbedingte Veränderungen im sozialen Verhalten nicht sicher ausgeschlossen werden. Es wurde zwar versucht, den Einfluß des "Krankseins" allgemein über den Vergleich mit anderen hospitalisierten Personen abzuschätzen, dennoch muß die Frage offen bleiben, ob die dargestellten Beobachtungen Folgeerscheinungen des Morbus Crohn oder ursächlich an seiner Manifestation mitbeteiligt sind.

Die familiäre Situation der Probanden wurde an Geschwister- und Kinderzahl sowie dem Familienstand aufgezeigt. Wie auch in Baltimore (174) konnte hier kein sicherer Zusammenhang zwischen der Erkrankung und der Familiengröße dargestellt werden. Lediglich bei Einzelkindern scheint, im Vergleich zu den Nachbarn zumindest, die Erkrankung gehäuft vorzukommen.
An der Entstehung des Morbus Crohn als auch der Colitis ulcerosa sollen psychosomatische Faktoren beteiligt sein (204;237). Danach zeigen Crohnpatienten ein auffällig passiv-abhängiges Verhalten sowie die Neigung zu vermehrt ängstlich depressiven Reaktionen. Möglicherweise

ist die Häufung der Erkrankung bei Einzelkindern in diesem Zusammenhang zu sehen. Eine starke Abhängigkeit vom Elternhaus, spät erlernte Selbständigkeit als auch vielleicht die dominierende Mutterfigur (67;68;69) könnten hier eine Rolle spielen.
Dieser Beobachtung kann jedoch aufgrund des Ergebnisses in der Krankenhauskontrollgruppe wenn überhaupt nur eine untergeordnete Bedeutung beigemessen werden, zumal das auffällige psychische Verhalten der Patienten als reaktiv-psychotische Reaktion bei bestehender Erkrankung gedeutet werden kann (77;78;148).

Bei der Untersuchung des Familienstandes zeichnete sich eine Häufung der Erkrankung bei verheirateten Personen ab. Ähnliche Verhältnisse wurden bislang nur von KEIGHLEY (127) beschrieben, ansonsten steht diese Beobachtung im Widerspruch zu den meisten veröffentlichten Ergebnissen (136;162;174), die eine bevorzugte Erkrankung alleinstehender Personen beschreiben. Somit läßt sich der allgemeine Eindruck, daß Crohnpatienten durch ihre Erkrankung in der Partnerwahl beeinträchtigt sind, hier nicht bestätigen. Da die Probandenpaare nach Alter geordnet sind, scheinen die Crohnpatienten nicht nur häufiger, sondern auch früher zu heiraten. Über den zeitlichen Zusammenhang der Heirat und Krankheitsmanifestation kann keine Aussage gemacht werden. So bleibt vorstellbar, daß sich die Crohnpatienten aufgrund ihrer Erkrankung, möglicherweise in einem höheren Sicherheitsbedürfnis begründet, schneller zu einer Ehe entschließen. Andererseits könnte eine Veränderung der Lebensgewohnheiten (z.B. Eßgewohnheiten) bei entsprechender Prädisposition zur Entstehung der Erkrankung beitragen. Diese Prädisposition scheint jedoch von entscheidender Bedeutung, denn nur so kann man sich das relative seltene Vorkommen der Erkrankung bei beiden Ehepartnern (223;243;246) erklären.
Weiterhin fiel die Häufung der Erkrankung bei geschiedenen Personen auf. Sicherlich wird eine Scheidung als psychisch stark belastendes Ereignis den Verlauf einer

vorbestehenden Erkrankung beeinflussen, möglicherweise sogar die Auslösung eines neuen Schubes bewirken können (78). Es erscheint jedoch zweifelhaft, daß allein durch ein solches äußeres Ereignis die Manifestation des Morbus Crohn bewirkt wird. Es wird angenommen, daß diese Beobachtung zum großen Teil auf Schwierigkeiten beruht, die sich im Zusammenleben mit chronisch erkrankten Personen häufiger finden.

Zwischen der Kinderzahl und der Erkrankung an Morbus Crohn ließ sich kein Zusammenhang nachweisen. Eigentlich wäre ein höherer Anteil kinderloser Eltern bei den Crohnpatienten zu erwarten gewesen. Zwar soll die Crohnsche Erkrankung keinen negativen Einfluß auf die Schwangerschaft ausüben (112;114), allerdings wird bei Crohnpatienten eine höhere Infertilität erwartet.
Bei Crohnpatientinnen ist sie im wesentlichen auf Anorexie, Ausbleiben der Menstruation und Fisteln im anorektalen Bereich zurückzuführen (81). Weiterhin lassen sich Zusammenhänge mit der speziellen Therapie vermuten (Glukokortikoide), insbesondere unter der Therapie mit Salazosulfapyridin, durch welche beim Mann reversible Fertilitätsstörungen auftreten können (149;232).

In einigen Studien wird auf die höhere und längere Schulbildung der Patienten, die an Morbus Crohn erkrankt sind, hingewiesen (162;174;193). Der Zusammenhang zwischen Bildungsstand und Morbus Crohn wurde hier für Schüler anhand der besuchten Schulart und für schon Berufstätige anhand des erzielten Schulabschlusses untersucht.
Im Gegensatz zu obigen Untersuchungen fand sich in dieser Studie bei den Crohnpatienten häufiger ein früher Eintritt ins Berufsleben bei kürzerer Ausbildungsdauer.
In besonderer Deutlichkeit zeigte sich diese Beobachtung auch im Vergleich zu den hospitalisierten Patienten; damit kann sie nicht allein auf der Hospitalisierung begründet sein.

Natürlich ist es nicht möglich, krankheitsbedingte Schulversäumnisse u.a. als Ursachen für den kurzen Schulbesuch auszuschließen. Vorstellbar bleibt jedoch, daß der frühe Eintritt ins Berufsleben und die damit einhergehende frühzeitige berufliche Belastung krankheitsbegünstigend wirken.
Eine Beziehung zwischen den angegebenen Schularten und der Erkrankung an Morbus Crohn ließ sich nicht eindeutig darstellen. Lediglich im Vergleich zu den Nachbarn fand sich eine Häufung der Erkrankung bei Studenten, diese Beobachtung fand im Vergleich zu den hospitalisierten Patienten keine Bestätigung. Möglicherweise ist jedoch in dieser Gruppe das Ergebnis dadurch verfälscht, daß die Medizinische Poliklinik der Universitätsstadt Tübingen häufig auch Anlaufstelle von Studenten ohne festen Hausarzt ist.
Bei der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen erzieltem Schulabschluß und der Erkrankung an Morbus Crohn fällt in beiden Vergleichsgruppen die Häufung der Erkrankung bei ehemaligen Berufsschülern und im Vergleich zu den hospitalisierten Patienten auch bei ehemaligen Hauptschülern auf. Seltener dagegen fand sich die Erkrankung bei Personen mit weitergehender Ausbildung.
Kann die relativ einfache Schulbildung oder deren Konsequenzen an der Entstehung des Morbus Crohn mitbeteiligt sein ? Die schon oben angesprochene frühere Einordnung in die Berufswelt könnte ihren Teil dazu beitragen. Inwieweit jedoch diese einfachere Ausbildung bei Crohnpatienten auf die Erkrankung selbst zurückgeführt werden kann, ist nicht abzuschätzen.

Die berufliche Position stellt einen wichtigen sozialen Parameter dar. Nicht zuletzt durch sie wird die finanzielle Lage und die Art der Lebensgestaltung mitbestimmt. Es galt nun zu untersuchen, ob sich zwischen der Erkrankung und einzelnen Berufsständen eine Beziehung aufzeigen läßt. Dabei wurden die Angaben der Probanden

zunächst unabhängig davon ausgewertet, ob zum Zeitpunkt der Befragung der angegebene Beruf auch aktiv ausgeübt wurde oder nicht.
In dieser Studie fiel eine Häufung des Morbus Crohn bei Arbeitern auf. Für die an Arbeiter gestellten Ansprüche ist in der Regel der Hauptschulabschluß ausreichend. Die Crohnpatienten haben jedoch lediglich im Vergleich zu den Krankenhauskontrollen häufiger einen Hauptschulabschluß angegeben, so daß sich diese Beobachtung nicht allein auf den erzielten Schulabschluß zurückführen läßt, zumal auch der Berufsschulabschluß, der von den Crohnpatienten im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen häufiger angegeben wurde, theoretisch durchaus die Möglichkeit bietet, sich selbständig zu machen sowie eine Angestellten- oder Beamtenlaufbahn zu ergreifen. In der Gruppe der Selbständigen, in welcher Handwerker, Kaufleute, Architekten u.ä. zusammengefaßt sind, fällt die Seltenheit der Erkrankung auf. Dabei kann diese niedrige Zahl von Selbständigen bei Crohnpatienten wohl am ehesten als Folge der chronischen Erkrankung gedeutet werden. Dieser Berufsstand bedarf der ständigen Anwesenheit und läßt sich schlecht mit häufigen krankheitsbedingten Ausfällen koordinieren. Teilweise zumindest ist die niedrige Beamtenzahl bei den Crohnpatienten ebenfalls als Folgeerscheinung der Erkrankung zu interpretieren. Der Eintritt in die Beamtenlaufbahn erfolgt hauptsächlich um das zwanzigste Lebensjahr, also im Hauptmanifestationsalter des Morbus Crohn. Bei bekannten chronischen Erkrankungen ist der Zugang zu öffentlichen Ämtern in Deutschland erschwert, wenn nicht gar unmöglich.
Auch die Häufung der Erkrankung bei Arbeitern könnte als Folge des Morbus Crohn aufgefaßt werden. So könnten die Crohnpatienten aufgrund häufiger Ausfälle gezwungen sein, einen ihrer Ausbildung nicht adäquaten Beruf zu ergreifen.
Andererseits ist es auch möglich, daß Arbeiter ein er-

höhtes Erkrankungsrisiko haben - eine Prädisposition allerdings vorausgesetzt.
Im Vergleich zu Angestellten und Beamten sind Arbeiter einer höheren körperlichen Belastung ausgesetzt. Fließbandarbeit, Akkordarbeit und insbesondere die Schichtarbeit, die eine unregelmäßige Lebensweise vor allem im Hinblick auf Schlaf- und Eßgewohnheiten nach sich zieht, könnten krankheitsbegünstigend wirksam sein.
Auffällig bleibt, daß Hausfrauen seltener an Morbus Crohn erkrankt waren. Hausfrauen bedürfen in der Regel eines verdienenden Partners. Da aber die Crohnpatienten sogar häufiger als die Kontrollpersonen verheiratet waren, hätte eher ein höherer Anteil an Hausfrauen erwartet werden können. Eigene Kinder führen bei Frauen ebenfalls häufig zur Berufsaufgabe. Da sich aber auch bezüglich der Kinderzahl keine wesentlichen Unterschiede ergaben, kann dieses Ergebnis weder auf Familienstand noch auf die Kinderzahl zurückgeführt werden.
Denkbar ist, daß weibliche Crohnpatienten sich und anderen beweisen wollen, daß sie trotz ihrer Erkrankung dem Berufsleben gewachsen sind. Möglicherweise könnte eine solche Denkweise "kranker" Frauen das weniger eindrucksvolle Ergebnis im Vergleich zu der Krankenhauskontrollgruppe erklären. Andererseits könnte aber auch das "Hausfrauendasein" im übertragenen Sinne als "schützender" Faktor interpretiert werden. Sie sind nicht den üblichen Belastungen der Berufswelt ausgesetzt. Sie können ihre Arbeit in angenehmer Umgebung ohne zeitlichen Zwang, ohne Wettkampf mit anderen selbst einteilen. Ihre Aufgaben sind abwechslungsreich und beinhalten ein gesundes Maß an körperlicher Bewegung.
Die Häufung der Erkrankung bei Menschen, die ihren Beruf längere Zeit nicht mehr ausübten, wird sicherlich zum großen Teil auf der krankheitsbedingte Beeinträchtigung der Crohnpatienten beruhen. Inwieweit Probleme, die durch die Arbeitslosigkeit bedingt sind, an der Manifestation der Erkrankung mitbeteiligt sind, muß offen bleiben.

In anderen Studien dagegen konnte eine Häufung der Erkrankung bei Personen in leitender Stellung gezeigt werden (127;174). Diese Beobachtung, die vor allem in den Vereinigten Staaten von Amerika gemacht wurde, könnte jedoch durch den hohen Anteil jüdischer Patienten verfälscht sein, zumal Juden, die dort sehr häufig höchste Positionen in Industrie, Wirtschaft und Wissenschaft einnehmen, mit einem deutlich höheren Erkrankungsrisiko behaftet sind (163).
Es wurde vielfach darauf hingewiesen, daß die Häufigkeit des Morbus Crohn anscheinend mit steigender Industrialisierung zunimmt. In diesem Zusammenhang kann auch das relativ seltene Auftreten der Erkrankung bei Personen, die auf dem Lande leben (71) und arbeiten (136), gesehen werden, wenn auch sich diese Tendenz nicht immer bestätigen ließ (174). Die Ergebnisse unserer Studie - Häufung der Erkrankung bei Arbeitern - Seltenheit der Erkrankung bei Hausfrauen - könnten ebenfalls auf Auswirkungen der Industrialisierung bei der Krankheitsentstehung hinweisen.

E Zusammenfassung

Anhand einer Fall-Kontroll-Studie soll ein möglicher Zusammenhang zwischen der Erkrankung an Morbus Crohn und einigen ausgewählten Faktoren dargestellt werden. Daneben wurden einige häufige Symptome sowie extraintestinale und systemische Komplikationen des Morbus Crohn berücksichtigt.

Es wurden 149 zufällig ausgewählten Crohnpatienten aus der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin I, zwei nach Alter (± 3 Jahre) und Geschlecht passende Kontrollgruppen gegenübergestellt: 148 nach einem randomisierten Schema ausgewählte Nachbarschafts- und 147 Krankenhauskontrollen.

Die Daten wurden mit Hilfe eines vorgefertigten Interviewschemas in den Sommermonaten 1980 durch mündliche Befragung erhoben. Als Maß für die Häufigkeit der Erkrankung an Morbus Crohn bei Vorliegen der einzelnen zu untersuchenden Parameter wurde das relative Erkrankungsrisiko in Form des Kreuzproduktverhältnisses (*odds ratio*) geschätzt. Dies berechnet sich aus dem Verhältnis von den Paaren, in welchen der Crohnpatient alleine dem Einfluß des Faktors ausgesetzt ist, zu den Paaren, in welchen die jeweils passende Kontrollperson alleine dem Einfluß untersteht.

Dabei zeigte sich eine deutliche Häufung der Erkrankung bei Verwandten von Personen, die an Morbus Crohn leiden. Erstgradig Verwandte scheinen bevorzugt betroffen zu sein; für sie ließ sich ein fünfundzwanzigfach erhöhtes relatives Erkrankungsrisiko berechnen.

Das Nebeneinander von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa innerhalb einzelnen Familien konnte auch hier dargestellt werden. Weiterhin konnte die Erkrankung gehäuft bei Personen nachgewiesen werden, die an Morbus Bechterew oder einer Erkrankung aus dem allergischen Formenkreis, z.B. Heuschnupfen, leiden.

Ohne daß sich ein Zusammenhang zwischen der Erkrankung an Morbus Crohn und der Tatsache, ob eine Person gestillt

worden war oder nicht, nachweisen ließ, deutete sich eine Häufung der Erkrankung bei Personen mit kürzerer Stilldauer an. Frühere häufige Antibiotikaeinnahmen scheinen aufgrund der Seltenheit des Morbus Crohn eine untergeordnete Rolle in der Pathogenese zu spielen. Erwartungsgemäß fand sich bei Patienten mit Morbus Crohn eine Mehrzahl mit Appendektomien.
Ein Zusammenhang der Erkrankung und der angegebenen Geschwister- und Kinderzahl konnte nicht dargestellt werden. Bezüglich des Familienstandes fand sich eine Häufung der Erkrankung bei verheirateten und geschiedenen Personen. Ohne daß sich eine Abhängigkeit von der besuchten Schulart aufzeigen ließ, trat die Erkrankung bei Personen, die noch in Ausbildung standen, seltener auf. Weiterhin ließ sich eine Häufung der Erkrankung bei Arbeitern nachweisen, wohingegen Hausfrauen deutlich seltener betroffen waren.
Durchfälle sowie Blut und Schleim im Stuhl wurde von den Crohnpatienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen wie erwartet häufiger angegeben. Weiterhin litten die Patienten mit Morbus Crohn häufiger an Hautausschlägen, Gelenkbeschwerden sowie Gallen- und Nierensteinen, Symptome, die den extraintestinalen und systemischen Komplikationen des Morbus Crohn zugerechnet werden.
Insgesamt legen auch die Ergebnisse dieser Studie eine multifaktorielle Genese des Morbus Crohn nahe. Eine genetische Prädisposition scheint sehr wahrscheinlich. Ob sie Ursache für eine pathologisch veränderte immunologische Reaktionsweise ist, bleibt fraglich, zumal die bislang veröffentlichten Ergebnisse auch Ausdruck lediglich einer chronisch verlaufenden Erkrankung als auch Folge der spezifischen Therapie sein könnten.
Welche äußeren Faktoren im einzelnen an der Manifestation der Erkrankung beteiligt sind, muß offen bleiben. Ein Zusammenspiel mehrerer Einflüsse ist wahrscheinlich.

F Literatur

(1) ACHESON, E.D. (1960) An association between ulcerative colitis, regional enteritis and ankylosing spondylitis.
Quart. Journ. of Medicine, New Series XXIX, 116, 489 - 499

(2) ALLISON, A.C. (1974) The roles of T and B Lymphocytes in self-tolerance and autoimmunity. In: Contemporary topics in immunology 3 (Ed. COOPER, M.D.; WARNER, N.L.) 227 - 273
Plenum Press N.J., London

(3) ALMY, T.; SHERLOCK, P. (1966) Genetic aspects of ulcerative colitis and regional enteritis.
Gastroent. 51, 757 - 760

(4) ALUWIHARE, A.P.R. (1971) Electronmicroscopy in Crohn's disease.
Gut 12, 509 - 518

(5) ANFANGER, H. (1955) Regional ileitis in Children.
Journal of the Mount Sinai Hospital 22, 187 - 191

(6) ARMITAGE, G.; WILSON, M. (1950) Crohn's disease: survey of literature and report of 34 cases.
Brit. J. of Surgery 38, 182 - 193

(7) ARONSON, A.R.; RUOFF, M. (1967) Regional enteritis: occurance in a father and both siblings.
Journ. of the Americ. Ars. 201, 267 - - 269

(8) ARONSON, M.D.; PHILIPPS, C.A.; BEEKEN, W.L. (1974) Isolation of viral agent from intestinal tissue of patients with Crohn's disease and other intestinal disorders. Gastroent. 66, 661

(9) ARONSON, M.D.; PHILIPPS, C.A.; BEEKEN, W.L.; FORSYTH, B. (1975) Isolation and chracterisation of a viral agent from intestinal tissue of patients with Crohn's disease and other intestinal disorders. Prog. Med. Virol. 21, 165 - 176

(10) ASQUITH, P.; MACKINTOSCH, P.; STOKES, P.L.; HOLMES, G.K.T.; COOKE, W.T. (1974) Histocompatibility antigens in patients with Inflammatory bowel disease. the Lancet: 113 - 115

(11) ATWELL, I.D.; DUTHIE, H.L.; GOLIGHER, I.C. (1965) The outcome of Crohn's disease. Brit. J. Surg. 52, 966 - 972

(12) AUER, O.; GÖTZ, S.; ZIEMER, E.; MALCHOW, H.; EHMS,H. (1979) Immune status in Crohn's disease. Gut 20, 261 - 268

(13) BAKLIEN, K.; BRANDTZAEG, P. (1975 a) Comparative mapping of the local distribution of immunglobulin-containing cells in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. Clin. exp. Immunol. 22, 197 - 209

(14) BAKLIEN, K.; BRANDTZAEG, P. (1975 b) Immunohistochemical lokalization of complement in intestinal mucosa. Lancet 2, 1087 - 1088

(15) BAKLIEN, K.; BRANDTZAEG, P. (1976) Immunohistochemical characterisation of local immunglobulin formation in Crohn's disease of the ileum.
Scand. J. Gastr. 11, 447 - 457

(16) BASU, M.K.; ASQUITH, P.; THOMPSON, R.A.; COOKE, W.T. (1975) Oral complications of Crohn's disease.
Gut 16, 249 - 254

(17) BEEKEN, W.L.; MITCHEL, D.N.; CAVE, D.R. (1976) Evidence for a transmissable agent in Crohn's disease.
Clin. in. Gastroent. 5, 289 - 302

(18) BEEKEN, W.L. (1979) Infectious agents in inflammatory bowel diseases. In: Developments in dig. disease, J. EDWARD, BERK ed Lea FEBIGER, Phil., 51 - 71

(19) BEEKEN, W.L. (1979) Evidence of virus infection as a cause of Crohn's disease.
Gastroenterol. 17, 101 - 104

(20) BERGMAN, L.; KRAUSE, U. (1975) The Incidence of Crohn's disease in Central Sweden.
Scand. J. Gastroent. 10, 725 - 729

(21) BERNSTEIN, M.L.; McDONALD, J. (1978) Oral lesions in Crohn's disease: report of two cases and up date of the literature.
Oral Surg. 46, 234 - 239

(22) BEST, W.R.; BECKTEL, J.M.; SINGLETON, J.W.; KERN, F. jr. (1976) Development of a Crohn's disease activity index.
Gastroent. 70, 439 - 444

(23) BINDER, V. *et al.* (1969) A genetic study of ulcerative colitis.
Scand. Journ. of Gastroent. 1, 49 - 56

(24) BIRD, A.G.; BRITTON, S. (1974) No evidence for decreased lymphocyte reactivity in Crohn's disease.
Gastroent. 67, 926 - 932

(25) BLÄKER, F.; SCHÄFER, K.H.; LASSRICH, M.A. (1978) Colitis ulcerosa und Colitis granulomatosa im Kindesalter.
Mschr. Kinderheilk. 126, 411 - 418

(26) BLÄKER, F. (1975) Immunpathologie der Colitis ulcerosa und Colitis granulomatosa (M. Crohn).
Leber-Magen-Darm 5, 167 - 173

(27) BLECOURT, J.J. de POLMAN, A.; BLECOURT-MEINDERSMA, T. d (1961) Hereditary factors in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.
Annals of Rheum. Disord. 20, 215 - 220

(28) BLICHFELDT, P.; BLOMHOFF, J.P.; MYRHE, E.; GJONE, E. (1978) Metronidazole in Crohn's disease: a double blind cross-over clinical trial.
Scand. Journ. Gastroent. 13, 123 - 127

(29) BLOOM, A.A.; LOPRESTI, P.; FARRAR, J.T. (1968) Motility of intact human colon.
Gastroenterol. 54, 232 - 240

(30) BOCKUS, H.L. (1946) Chronic stenosing regional enteritis and enterocolitis. In:
Gastroenterol 2, 162
(Saunders, Philadelphia, 1943)

(31) BOOKMANN, M.A.; BULL, D.M. (1979) Characteristics of isolated intestinal mucosal lymphoid cells in inflammatory bowel disease. Gastroenterol. 77, 503 - 510

(32) BRAHME, F.; LINDSTRÖM, C.; WENCKERT, A. (1975) Crohn's disease in a defined population. Gastroenterol. 69, 342 - 351

(33) BREUER, R.J.; GELZAYD, E.A.; KIRSNER, J.K. (1970) Urinary crystalloid excretation in patients with inflammatory bowel disease. Gut 11, 314 - 319

(34) BROWN, P.W.; SCHEIFFLEY, C.H. (1939) Chronic regional enteritis occuring in three siblings. Am. J. of Dig. Dis. 6, 257 - 261

(35) BROWN, W.R.; BORTHISTLE , B.K.; CHEN, S.T. (1975) Immunglobulin E (IgE) and IgE-containing cells in human gastrointestinal fluids and tissues. Clin. Exp. Immunol. 20, 227 - 237

(36) BRUNGGER, H.U. (1979) Morbus Crohn der Appendix. Helv. Chir. Acta 45, 827 - 832

(37) BURCH, P.R.J.; de DOMBAL, F.T.; WALKINSON, G. (1969) Aetiology of ulcerative colitis II. A new hypothesis. Gut 10, 277 - 284

(38) BURKITT, D.P. (1969) Related Disease - Related Cause ? Lancet 6, 1229 - 1231

(39) BURKITT, D.P. (1970) Relationship as a clue to causation.
Lancet 12, 1237 - 1240

(40) BURNHAM, W.R.; LENNARD-JONES, J.E.; STANFORD, J.L.; BIRD, R.G. (1978) Mykobacteria as a possible cause of IBD.
Lancet (II), 693 - 696

(41) CANTWELL, J.D.; KETTERING, R.F.; CARNEY, J.A.; LUDWIG, J (1968) Adenocarcinoma complicating regional enteritis: Report of a case and review of the literature.
Gastroenterol. 54, 599 - 604

(42) CAVE, D.R.; MITCHELL, D.N.; KANE, S.P. *et al.* (1973) Further animal evidence of a transmissable agent in Crohn's disease.
Lancet 2, 1120 - 1122

(43) CAVE, D.R.; MITCHELL, D.N.; BROOKE, B.N. (1975) Experimental animal studies of the etiology and pathogenesis of Crohn's disease.
Gastroenterol. 69, 618 - 624

(44) CAVE, D.R.; MITCHELL, D.N.; BROOKE, B.N. (1976) Evidence of an agent transmissible from ulcerative colitis tissue.
Lancet 1, 1311 - 1314

(45) CAVE, D.R.; MITCHELL, D.N.; BROOKE, B.N. (1978) Induction of granulomas in mice by Crohn's disease tissue.
Gastroenterol. 75, 632 - 637

(46) CHADWICK, V.S.; MODHA, K.; DOWLING, R.H. (1973) Mechanism for hyperoxaluria in patients with Ileal Dysfunction. New. Engl. Journ. Med. 289, 172 - 176

(47) CLANCY, R.L.; TOMPKINS, W.A.F.; MÜCKLE, T.I. *et al.* (1975) Isolation and characterisation of an aetiological agent in Whipple's disease. Brit. Med. Journ. 3, 568 - 570

(48) CLAUDHARY, N.A.; TRUELOVE, S.C. (1961) Human colonic motility. A comparative study of normal subjects, patients with ulcerative colitis and patients with irritable colon syndrome. I. resting patterns of motility II. the effect of prostigmin III. effect of emotions Gastroenterol. 40, 1 - 36

(49) COHEN, S.; KAPLAN, M.; GOTTLIEB, L.; PATTERSON, J. (1971) Liver disease and gall-stones in regional enteritis. Gastroenterol. 60, 237 - 245

(50) COOKE, W. (1972) Survey of results of treatment of Crohn's disease. Clin. Gastroenterol. 1, 521 - 527

(51) COOPER, M.D.; PEREY, D.Y.; GABRIELSEN, A.E. *et al.* (1968) Production of an antibody deficiency syndrome in rabbits by neonatal removal of organized intestinal lymphoid tissues. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 33, 65 - 88

(52) CORNUS, J.S.; STECHER, M. (1961) Primary Crohn's disease of the colon and rectum. Gut 2, 189 - 201

(53) CRISMER, R.; DRÈZE, C.; DODINVAL, P. (1963) Ileite de Crohn chez de jemeaux univitellius. Acta Genetica Medicae et Gemellologie 12, 358 - 368

(55) CROHN, B.B.; GARLOCK, J.H.; YARNIS, H. (1952) Right-sided regional colitis. JAMA 134, 334 - 338

(54) CROHN, B.B.; GINZBURG, L.; OPPENHEIMER, G.D. (1932) Regional ileitis; pathologic and clinical entity. JAMA 99, 1323 - 1329

(56) CROHN, B.B.; YARNIS, H. (1958) Regional enteritis 2nd Edition New York: Grune and Stratton

(57) CUFLEY, G.A.; GREGORY, D.H.; DANNEMANN, H.; LAW, D.H. (1972) Crohn's Disease, 1961 - - 1971. An epidemiologic Study in Albuquerque, New Mexico

(58) DALEN, A. (1978) The presence in fecal extracts of bacterial cell wand components resembling viral structures. Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. 386, 249 - 251

(59) DELPHRE, G.; KADISH, U.; GAZIT, E.; JOSUA, H.; ZAMIR, R. (1980) HLA-Antigens in ulcerative colitis and Crohn's disease in Israel. Gastroenterol. 78, 1452 - 1457

(60) DEREN, J.J.; PORUSH, J.G.; LEVITT, M.F. *et al.* (1962) Nephrolithiasis as a complication of ulcerative colitis and regional enteritis.
Ann. Int Med. 56, 843 - 853

(61) DONNELLY, J.; DEEAMLY, P.V.; HEALY, T.M. (1977) Evidence for a transmissible factor in Crohn's disease.
Gut 18, 360 - 363

(62) DORDAL, E.; GEAGOR, S.; KIRSNER, J.B. (1967) Liver disease in ulcerative colitis, regional enteritis and ileocolitis.
Proc. of the Third World Congress of Gastroenterology Vol III, 382 - 384

(63) EADE, O.E.; MOULTON, C.; MacPHERSON, B.R.; ANDREUKENA, S.S.T.; ALBERTINI, R.J.; BEEKEN, W.L. (1980) Discordant HLA haplotype segregation in familial Crohn's disease.
Gastroenterol. 79, 271 - 275

(64) ECKHARDT, R.; KNOLLE, J.; MEYER zum BÜSCHENFELDE, K.H.; ROTHMUND, M.; HÖHN, P. (1976) Akute Enteritis regionalis des Dickdarmes bei zwei Geschwistern.
Inn. Med. 3, 254 - 266

(65) EDWARDS, H.C. (1954) Crohn's disease in recent advances in surgery.
4th Edition, 170 - 171
London, Churchill

(66) EMERY, A.E.H.; LAWRENCE, J.S.; (1967) Genetics of ankylosing spondylitis
Journ. of Med. Genetics 4, 239 - 244

(67) ENGEL, G.L. (1954) Studies of ulcerative colitis I. Clinical data bearing on the nature of the somatic process. Psychosom. Med. 16, 496 - 501

(68) ENGEL, G.L. (1954) Studies of ulcerative colitis II. The nature of somatic processes and the adequacy of psychosomatic hypothesis. Am. J. Med. 16, 416 - 433

(69) ENGEL, G.L. (1955) Studies of ulcerative colitis III. The nature of the psychologic processes. Am. J. Med. 19, 231 - 256

(70) EUDEL; VIRGNIE, R. (1955) Les Formes Caecales de la maladie de Crohn. Presse Méd. 63, 1846

(71) EVANS, J.G.; ACHESON, E.D. (1965) An epidemiological study of ulcerative colitis and regional enteritis in the Oxford area. Gut 6, 311 - 324

(72) FAHRLÄNDER, H.; BAERLOCHER, C.H. (1971) Clinical features and epidemiological data on Crohn's disease in the Basle Area. Scand. J. Gastroent. 6, 657 - 662

(73) FAHRLÄNDER, H.; SHALEV, E. (1974) Enterocolitis regionalis Crohn. Dtsch. Med. Wschr. 99, 2207 - 2214

(74) FALCHUK, K.R.; PERROTTO, J.L.; ISSELBACHER, K.J. (1975) Serum lysozyme in Crohn's disease and ulcerative colitis. N. Engl. J. Med. 292, 395 - 397

(75) FARMER, G.W.; VINCENT, M.M.; TUCILLO, D.A. *et al.* (1973) Viral investigations in ulcerative colitis and regional enteritis. Gastroenterol. 65, 8 - 15

(76) FARMER, R.G.; HAWK, W.A.; TURNBULL, R.B. (1973) Clinical patterns in Crohn's disease, a statistical study of 615 cases. Gastroenterol. 68, 627 - 635

(77) FARMER, R.G.; MITCHENER, W.M. (1975) Prognosis of Crohn's disease with onset in childhood or adolescence. Dig. Dis. Sci. 24, 752 - 756

(78) FELINE, A.; FERRANO, I. (1979) Psychiatric aspects of Crohn's disease. Sem. Hop. Paris 55, 564 - 571

(79) FICHTELIUS, K.E. (1968) The gut epithelium - a first level lymphoid organ ? Exp. Cell Res. 49, 87 - 104

(80) FICHTELIUS, K.E.; SANDSTRÖM, C.; KULLGREN, B. *et al.* (1969) The lympho-epithelial organs of homo sapiens revisted. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 77, 103 - 116

(81) FIELDING, I.F.; COOKE, W.T. (1970) Pregnancy and Crohn's disease. Brit. Med. J. II, 79 - 84

(82) FIELDING, I.F. (1970) Aetiology of Crohn's disease. In recent advances in Gastroenterology, edited by J. BADENOCH and B.N. BROOKE, 2nd ed., ch. 11, 276 - 284 Churchill, Livingstone, Edinburgh and London

(83) FISKE, S.; FALCHUK, Z.M. (1978) Impaired immune recognition in patients with inflammatory bowel disease.
Gastroenterol. 74, 1034

(84) FREYSZ, H.; HAEMMERLI, A.; KARTAGENER, M. (1958) Ileitis regionalis bei einem weiblichen Zwillingspaar.
Gastroenterol. 89, 75 - 82

(85) GARAGLIANO, C.F. (1979) Ulcerative colitis and Crohn's disease.
Genetic diseases among Ashkenazi Jews. edited by R.M. GOODMAN and A.G. MOTULSKY, Raven Press, New York, 401 - 413

(86) GELZAYD, E.A.; BREUER, R.J.; KIRSNER, J.B. (1968) Nephrolithiasis in inflammatory bowel disease.
Am. J. Dig. Dis. 13, 1027 - 1034

(87) GENAUT, H.K.; MALL, I.G.; WAGONFELD, I.B. (1976) Skeletal demineralisation and growth retardation in inflammatory bowel disease.
Invest. Rad. II, 541 - 547

(88) GIBSON, J.N. (1966) Urolitjiasis in Crohn's disease and ulcerative colitis.
Guy's Hospital Reports 115, 443 - 447

(89) GILAT, T.; ROZEN, P. (1979) Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis: etiologic implications.
Israel. J. Med. Sci. 15(4), 305 - 308

(90) GILBERT, J.A.L.; SARTOR, V.E. (1964) Regional enteritis: pattern and medical management.
Canadian Med. Assoc. J. 91, 23 - 27

(91) GITNICK, G.L.; ROSEN, V.J. (1976) Electron microscopic studies of viral agents in Crohn's disease.
Lancet 2, 217 - 219

(92) GITNICK, G.L.; ARTHUR, M.H.; SHIBATA, I. (1976) Cultivation of viral agents from Crohn's disease.
Lancet 3, 215 - 217

(93) GITNICK; G.L.; ROSEN, V.J. (1977) Viral investigations in inflammatory bowel disease.
Gastroenterol. 72, 1062

(94) GJONE, E.; ORNING, O.M.; MYRAL, I. (1966) Crohn's disease in Norway 1956 - 1963.
Gut 7, 372 - 374

(95) GLEESON, M.H.; WENTZEL, I.; WALKER, I.S.; CHAPMAN, I.A.; HARRIS, R. (1972) Human leucocyte antigens in Crohn's disease and ulcerative colitis.
Gut 13, 438 - 440

(96) GOLIGHER, J.G.; de DOMBAL, F.G.; WATTS, J.; WATKINSON, G. (1968) Familial incidence of ulcerative colitis. In: Ulcerative Colitis (WILLIAMS and WILKINS, Baltimore 1968)

(97) GOODMAN, M.I.; SKINNER, J.M.; TRUELOVE, S.C. (1976) Anormalities in apparently normal bowel mucosa in Crohn's disease. Lancet 1, 275 - 278

(98) GOOPTU, D.; TRUELOVE, S.C.; WARNER, G.T. (1969) Absorption of electrolytes from the colon in cases with ulcerative colitis and control subjects. Gut 10, 555 - 561

(99) GREEN, F.H.; FOX, H. (1976) The distribution of mucosal antibodies in the bowel of patients with Crohn's disease. Lancet 1, 275 - 278

(100) GREENBURG, H.B.; GEBHARD, R.L.; McCLAIN, C.J. *et al.* (1979) Antibodies to gastroenteritis viruses in Crohn's disease. Gastroenterol. 76, 349 - 350

(101) GREENSTEIN, A.; JANOWITZ, H.D.; SACHAR, D.B. (1976) The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis. A study of 700 patients. Medicine (Baltimore) 55, 401 - 412

(102) GRIBOSKI, J.; SPIRO, H.M. (1978) Prognosis in children with Crohn's disease. Gastroenterol. 74, 807 - 817

(103) de GROOTE, G.; DESMYTER, J.; VANTRAPPEN *et al.* (1977) Rotavirus antibodies in Crohn's disease and ulcerative colitis. Lancet 1, 1244 - 1263

(104) GROSSMANN, M.S.; NUGENT, F.W. (1967) Urolithiasis as a complication of chronic diarrheae disease.
Am. J. Dig. Dis. 12, 491 - 498

(105) GROTZKI, H.; GLADE, Ph.R.; HIRSCHHAUT, J.; SACHAR, D.; JANOWITZ, H.D. (1970) Herpes-like virus and granulomatous colitis.
Lancet 2, 1256 - 1257

(106) HAMMER, B.; ASHURST, P.; NAISH, J. (1968) Diseases associated with ulcerative colitis and Crohn's disease.
Gut 9, 17 - 21

(107) HEATON, K.W.; READ, A.E. (1969) Gallstones in patients with disorders of the terminal ileum and disturbed bile salt metabolism.
Brit. Med. J. 2, 494 - 496

(108) HEARD, G.E.; JOHN, E.L. (1956) Medical memorandum: regional enteritis in mother and child.
Brit. Med. J. ii. 85

(109) HERSH, A.H.; STECHER, R.M.; SOLOMON, W.M.; WOLPAW, R.; HAUSER, H. (1950) Heredity in ankylosing spondylitis.
Am. J. Hum. Gen. 2, 340 - 408

(110) HISLOP, I.G.; GRANT, A.K. (1969) Genetic tendency in Crohn's disease.
Gut 10, 994 - 995

(111) HÖJ, L.; BRIX JENSEN, P.; BONNEVIE, O.; RIIS, P. (1973) An epidemiological study of regional enteritis and acute ileitis in Copenhagen County.
Scand. J. Gastroenterol. 8, 381 - 384

(112) HOLTERMÜLLER, K.H.; WEISS, H.J. (1979) Gastroenterologische Erkrankungen in der Schwangerschaft.
Gynäkologe 12, 35 - 43

(113) HOMAN, W.P.; TANZ, C.K.; THOR (1976) Acute massive haemorrhage from intestinal Crohn's disease. Report of seven cases of the literature.
Arch. Surg. 111, 901 - 907

(114) HOMAN, W.P.; THORYANARSON, B. (1976) Crohn's disease and pregnancy.
Arch. Surg. 111, 545 - 551

(115) HOUGHTON, E.A.W.; NAISH, J.M. (1958) Familial ulcerative colitis and ileitis.
Gastroenterologica (Brasil) 89, 65 - 74

(116) HUMPHREYS, W.G.; PARKS, T.G. (1973) Crohn's disease in Northern Ireland - a report of 159 cases.
Irish J. Med Sci., 437 - 446

(117) HUTT, M.S.R. (1979) Epidemiology of chronic intestinal disease in middle Africa.
Israel.J. Med. Sci. 15, 314 - 317

(118) ISAAKSON, P.; HENNINGS, M. (1977) Bilateral ureteric obstruction in a patient with ileocaecal Crohn's disease complicated by actinomycosis.
Brit. J. Uro. 49, 410 - 419

(119) JÄRNEROT, G.; CANTORP, K. (1972) Antibodies of EB-virus in cases of Crohn's disease.
New Engl. J. Med. 286, 1215 - 1216

(120) JENKINS, H.L.; SULLIVAN, J.F.; BLUVAS, R. (1965) Regional enteritis in general hospitals.
Nebraska State Medical Journal 50, 121 - 123

(121) JONES, J.V.; HOUSLY, J.; ASHURST, P.M.; HAWKIM, F. (1969) Development of delayed hypersensitivity to dinitrochlorobenzene in patients with Crohn's disease.
Gut 10, 52

(122) KAGNOFF, M.F. (1978) On the etiology of Crohn's disease.
Gastroenterol. 75, 526 - 527

(123) KAPIKIAN, A.Z. (1978) Presented at a workshop on infectious agent in IBD.
Tarrytown, New York, 16 - 18

(124) KASPER, H. (1976) Enteritis regionalis (Morbus Crohn). In: RITTER, U.; CLASSEN, M. Ergebnisse der Gastroenterologie 1976 (Demeter: Gräfelfing 1977)

(125) KATSAROS, D.; TRUELOVE, S.C. (1969) Regional enteritis and glucose-6-phosphatdehydrogenase deficiency.
New Engl. Journ. of Med. 281, 295 - 296

(126) KEIFER, E.; MARSHALL, S.F. *et al.* (1950) The management of chronic regional ileitis.
Gastroenterol. 14, 118 - 130

(127) KEIGHLEY, A.; HUGHES, A.O.; MILLER, D.S.; LANGMAN, M.J.S. (1976) The dermographic and social characteristics of patients with Crohn's disease in the Nottingham area.
Scand. J. Gastroenterol. 2, 293 - 296

(128) KIRSNER, J.B.; OWEN, F.M.; HUMPHREYS, E.M. (1940) Regional enteritis in father and son. Gastroenterol. 10, 883 - 891

(129) KIRSNER, J.B.; SPENCER, J.A. (1963) Familial occurences of ulcerative colitis, regional enteritis and ileocolitis. Annals of Int. Med. 59, 133 - 144

(130) KIRSNER, J.B. (1973) Genetic aspects of inflammatory bowel disease. In: Clinics in Gastroenterology 2(3) (Saunders: London, Philadelphia - - Toronto 1973)

(131) KIRSNER, J.B.; SHORTER, R.G. (1975) Inflammatory bowel disease. LEA and FEEBIGER, Philadelphia 1975

(132) KITIS, G.; THOMPSON, H.; ALLAN, R.N. (1979) Finger clubbing in inflammatory bowel disease - a prevalence and pathogenesis. Brit. J. of Med. 2, 827 - 833

(133) KORSMEYER, S.J.; WILLIAM jr., R.G.; WILSON, J.D.; STRICKLAND, R.G. (1975) Lymphocytotoxic and RNA-Antibodies in inflammatory bowel disease. A comparative study in patients and their families. Engl. J. Med. 293, 1117

(134) KRUGLIK, G.D.; NEUMAN, H.L.; SPARBERG, M. *et al.* (1977) Urological complications of regional enteritis. Gastrointest. Radiol. 1, 375 - 383

(135) KWAAN, H.C.; COCCO, A.; MENDELOFF, A.I. *et al.* (1969) Fibrinolytic activity in the normal and inflamed rectal mucosa. Scand. J. Gastroenterol. 4, 441 - 445

(136) KYLE, J. (1971) An epidemiological study of Crohn's disease Northeast Scotland. Gastroenterol. 61, 826 - 833

(137) LASCANO, E.F.; BERRIA, M.I.; ORO BARRERA, J.G. (1978) Detection for miscopia electronica de micoplasmas contaminantes des cultivos cellulare. Medicina 38, 155 - 158

(138) LENNARD-JONES, J.E.;;LOCKHART-MUMMERY, H.E.; MORSON, B.C. (1968) Clinical and pathological differentiation of Crohn's disease and proctocolitis. Gastroenterol. 54, 1162 - 1172

(139) LENNARD-JONES, J.E. (1968) Natural history and characteristics of Crohn's disease. Postgraduate Med. Journ. 44, 674 - 678

(140) LENNARD-JONES, J.E. (1968) Medical aspects of Crohn's disease. Proc. Roy. Soc. Med. 61, 81 - 83

(141) LEWKONIA, R.M.; McCONNELL, R.B. (1973) Progress report. Familial inflammatory bowel disease heredity or environment. Gut 17, 235 - 243

(142) LEWKONIA, R.M.; WOODROW, J.G.; McCONNELL, R.B.; PRICE EVANS, D.A. (1974) HLA-Antigens in inflammatory bowel disease. The Lancet, March, 574 - 575

(143) LILIENFELD, A. (1976) Foundations of Epidemiology. Oxford University Press, 1976

(144) LOCKHARD-MUMMERY, H.E.; MORSON, B.C. (1960) Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. Gut 1, 87 - 105

(145) MACRAE, J.F.; WRIGHT, V. (1963) Ulcerative colitis and sacro-ileitis: a family study. Annals of Rheum. Dis. 29, 559 - 560

(146) MacPHEARSON, B.R.; ALBERTINI, R.J.; BEEKEN, W.L. (1976) Immunological studies in patients with Crohn's disease. Gut 17, 100

(147) MALCHOW, H. (1979) Report on Crohn studies. Z. Gastroent. 17(Suppl.), 51 - 57

(148) MALCHOW, H. (1979) Lebenserwartung bei Morbus Crohn. Internist 20, 24 - 29

(149) MALCHOW, H. (1981) Effects of sulfasalazine on fertility. Z. Gastroent. 19, 21 - 23

(150) MATTEIS, V. de (1963) L'aspetto familiare della malattia di Crohn. Annali italiani Chir. 39, 983 - 1006

(151) MATTMANN, L.H. (1974) Immunology: In cell-wall-deficient forms. Cleveland CRC Press, 139 - 141

(152) MAYBERRY, J.F.; RHODES, J.; HUGHES, L.E. (1979) Incidence of Crohn's disease in Cardiff between 1934 - 1977.
Gut 20, 602 - 660

(153) MAYBERRY, J.F.; RHODES, J.; NEWCOMBE, R.G. (1980) Familial prevalence of inflammatory bowel disease in relatives of patients with Crohn's disease.
Brit. Med. Journ., 84

(154) MAYBERRY, J.F.; NEWCOMBE, R.G.; RHODES, J. (1980) Mortality in Crohn's disease.
Quarterly Journ. of Med., New Series XL, 193, 63 - 68

(155) McBRIDE, J.A.; KING, M.J.; BAIKIE, A.G.; CREAN, G.P.; SIRAIS, W. (1963) Ankylosing spondylitis and chronic inflammatory diseases of the intestine.
Brit. Med. Journ. 1963/2, 483 - 486

(156) McCAFFERY, T.D.; KHOSROW, N.; LAWRENCE, A.M. *et al.* (1970) Severe growth retardation in children with inflammatory bowel disease.
Paedriatrics 45, 386 - 393

(157) McCLAIN, G.; SOUTOR, C.; ZIERE, L. (1980) Zinc deficiency: a complication of Crohn's disease.
Gastroenterol. 78, 272 - 279

(158) McCONNELL, R.B. (1963) Association and linkage in human genetics.
Am. Journ. of Med. 34, 692 - 701

(159) McCONNELL, R.B. (1972) Genetics of Crohn's disease - - incidences in the population. In: Clinics in Gastroenterology, Vol 1, 320 - 347 (Saunders, London, Philadelphia, Toronto - 1972)

(160) McEWEN, C.; LINGG, L.; KIRSNER, J.B. (1962) Arthritis accompaning ulcerative colitis. Am. Journ. of Med. 33, 923 - 941

(161) MEKHJIAN, H.S.; SWITZ, D.M.; MEMYK, C.S.; RANKIN, G.B.; BROOKS, R.K. (1979) Clinical features and natural history of Crohn's disease. Gastroenterol. 77, 898 - 906

(162) MENDELOFF, A.I.; MONK, M.; SIEGEL, C.I.; LILIENFELD, A. (1966) Some epidemiological features of ulcerative colitis and regional enteritis. Gastroenterol. 51(5/2), 748 - 753

(163) MENDELOFF, A.I. (1975) The epidemiology of idiopathic inflammatory bowel disease. In: Inflammatory Bowel Disease, ed. KIRSNER, J.B. and SHORTER, R.G. (Lea Febinger, Philadelphia, 1975)

(164) MENDELOFF, A.I. (1975) Crohn's disease: What do recurrence rates mean ? New Engl. Journ. Med., Okt. 2, 718 - 719

(165) MEUWISSEN, D.G.M.; FELTKAMP-VROOM, Th.; BRUTEE de la RIVIERE, A.; Van dem BORNE, A.E.G.; TYTGAT, G.N. (1976) Analysis of the lymphoplasmocytic infiltrate in Crohn's disease with special reference to identification of lymphocyte subpopulations.
Gut 17, 770 - 780

(166) MEUWISSEN, D.G.M.; NADORG, J.H.; TYTGAT, G.N. (1977) Crohn's disease. A review of immunopathological aspects.
Neth. J. Med. 20, 78 -79

(167) MEYERS, S.; SACHAR, D.B.; TAUB, R.N.; JANOWITZ, H.D. (1976) Anergy to dinitrochlorobenzene and depression of T-lymphocytes in Crohn's disease and ulcerative colitis.
Gut 17, 911 - 915

(168) MIETTINEN, T.A. (1971) The role of bile salts in diarrhea of patients with ulcerative colitis.
Gut 12, 632 - 635

(169) MILLER, D.S.; KEIGHLEY, A.C.; LANGMAN, M.J.S. (1974) Changing patterns in epidemiology of Crohn's disease.
The Lancet, Sept. 21, 691 - 693

(170) MITCHELL, D.N.; REES, R.H.W. (1970) Agent transmissible from Crohn's disease tissues.
Lancet 2, 168 - 171

(171) MITCHELL, D.N.; REES, R.H.W. (1971) Sarcoidosis and Crohn's disease.
Proc. R. soc. Med. 64, 944 - 946

(172) MÖRL, M.; KOCH, H.; RÖSCH, W.; FRÜHMORGEN, P.; ZENS, J. (1976) Familiäre Enterocolitis regionalis Crohn.
Dtsch. med. Wschr. 101, 493 - 496

(173) MÖRL, M.; ZOEBERLEIN, H.G.; CLASSEN, M. (1978) Morbus Crohn - Verlauf und Prognose bei 169 Kranken.
Dtsch. med. Wschr. 103, 1325 - 1329

(174) MONK, M.; MENDELOFF, A.I.; SIEGEL, C.I.; LILIENFELD, A. (1960 - 1970) An epidemiological study of ulcerative colitis and regional enteritis among adults in Baltimore.
I. Hospital incidence and prevalence 1960 - 1963.
Gastroenterology 56(2), 198 - 210 (1967)
II. Social and demographic factors.
Gastroenterology 56(5), 847 - 857 (1969)
III. Psychological and possible stress precipitation factors.
J. chron. dis. 22, 565 - 578 (1970)

(175) MOSCHCOWITZ, E.; WILENSKY, A.O. (1923) Non specific granulomata of intestine.
Am. J. Med. Sci. 166, 48 - 66

(176) MOSS, A.A.; CARLONE, I.V.; KRESSEL, H.I. (1978) Radiologic and clinical assessment of broad-spectrum antibiotic therapy in Crohn's disease.
Am. J. of Roentg. 131, 787 - 790

(177) MOTULSKY, A.G. (1968) Crohn's disease and glucose-6- phosphatdehydrogenase deficiency. Engl. J. Med. 278, 281 - 293

(178) NIEDERLE, M.B. (1961) Regional ileitis in monocygotic female twins. Archives des maladies des l'appareil digestif et des maladies de la nutrition 50, 1245 - 1246

(179) NORLEN, B.J.; KRAUSE, U.; BERGMANN, L. (1970) An epidemiological study of Crohn's disease. Scand. J. Gastroent. 5, 385 - 390

(180) NUGENT, F.W. (1974) Crohn's colitis comes of age. Am. J. Gastroent., 471 - 475

(181) O'BRIEN, W.M. (1967) The genetics of the rheumatoid arthritis. Clin. exp. Immun. 2, 785 - 802

(183) PARENT, K.; MITCHELL, P.D. (1978) Cell-wall- - defective variants of pseudomonas- - like (Group Va) bacteria in Crohn's disease. Gastroenterol. 75, 368 - 372

(182) PARENT, K.; MITCHELL, P.D. (1976) Bacterial variants: etiologic agent in Crohn's disease ? Gastroenterol. 71, 365 - 368

(184) PEMBERTON, I. de I.; BROWN, P.W. (1937) Regional ileitis. Annals of Surgery 105, 855

(185) PERRET, A.D.; HIGGINS, G.; JOHNSTON, H.H. *et al.* (1971) The liver in Crohn's disease. Quart. J. Med. 40, 187 - 209

(186) PERRSON, S.; DANIELSON, D. (1973) Studies on Crohn's disease II, immunglobulin - - containing cells in terminal ileum. Acta Chir. Scand. 139, 735 - 738

(187) PHEAR, D.N. (1958) The relation between regional ileitis and sarcoidosis. Lancet 2, 1250 - 1251

(188) RIEMANN, J.F. (1976) Ultrastrukturelle Befunde bei Ileocolitis Crohn. Z. Gastroent. 14, 24 - 29

(189) RIEMANN, J.F. (1977) Further electron microscopic evidence of virus-like particles in Crohn's disease. Acta hepato-gastroent.(Stgt.) 24, 116 - 118

(190) RIEMANN, J.F.; DEMLING, L. (1979) Zur Ätiologie der Enteritis regionalis Crohn. DMW 22; 104, 787 - 789

(191) ROCHE, J.K.; HUANG, E.S. (1977) Viral-DNA in inflammatory bowel disease. CMV-bearing cells as a target of immune mediated enterocytolysis. Gastroenterol. 72, 228 - 233

(192) RÖPKE, C. (1972) Lymphocyte transformation and delayed hypersensitivity in Crohn's disease. Scand. J. Gastroent. 7, 671

(193) ROGERS, B.H.G.; CLARC, L.M.; KIRSNER, J.B. (1971) The epidemiology and demographic characteristics of inflammatory bowel disease: An analysis of a computerized file of 1400 patients.
J. Chron. Dis. 24, 743 - 773

(194) ROMANNS, R. (1953) Pelvo-spondylitis ossificans in male (ankylosing spondylitis, Mb. Bechterew-Marie-Strümpell) and genito-urinary infection, aetiological significance of latter and nature of diseases based on study of 117 male patients.
Acta Med. Scand. Spp. 280; 145, 1 - 368

(195) ROZEN, P.; ZONIS, J.; YEKUTIEL, P.; GILAT, T. (1979) Crohn's disease in Jewish population of Tel Aviv Yafo. Epidemiologic and clinical aspects.
Gastroenterol. 76, 25 - 30

(196) RUTGEERTS, P.; GHOOS, Y.; VANTRAPPEN, G. (1979) Bile acid studies in patients with Crohn's colitis.
Gut 20, 1072 - 1077

(197) SACHAR, D.B.; AUSLANDER, M.O. (1978) Missing pieces in the puzzle of Crohn's disease.
Gastroenterol. 75, 745 - 747

(198) SANFORD, G.E. (1971) Genetic implications in ulcerative colitis.
Am. J. Surg. 37, 512 - 517

(199) SEDLACK, (1964) Inflammatory colon disease in Rochester, Minnesota 1935 - 1964. Gastroenterol. 62, 935 - 941

(200) SCHLESSELMANN, J. (1974) Sample-size requirements in cohort and case-control studies of disease.
Am. J. Epidemiol. 99, 381 - 384

(201) SCHLOSSSTEIN, L.; TERASAKI, P.J.; BLUESTONE, R. *et al.* (1973) High association of HLA-antigen, W 27 with ankylosing spony-litis.
New Engl. J. Med. 288, 704 - 706

(202) SCHNEIRSON, S.S.; GARLOCK, J.H.; SHORE, B.; STUART, W.D.; STEINGLASS, M.; ARONSON, B. (1962) Studies of the viral etiology of regional enteritis and ulcerative colitis. A negative report.
Am. J. Dig. Dis. 7, 839 - 843

(203) SCHULLER, J.L.; PIKET van ULSEN, J.; VEEKEN, I.V.D. *et al.* (1979) Antibodies against clamy-dia of lymphogranuloma-venerum type in Crohn's disease.
Lancet 1, 19 - 20

(204) SCHULTHEIS, K.H.; UEXHÜLL, Th.: Psychosomatische Aspekte des Morbus Crohn. In: UEXHÜLL, Th.: Lehrbuch der psychosomatischen Medizin, 640 - 648
(Urban Schwarzberg)

(205) SELBY, W.S.; KATER, R.M.H.; HEAP, T.R.; GALLAG-HER, N.D. (1979) Crohn's disease: A review of 122 cases.
Aust. N.Z.J. Med. 9, 145 - 150

(206) SHEEHAN, R.G.; NECHELES, T.F.; LINDEMAN, R.J.; MEYER, H.; PATTERSON, J.F. (1967) Regional enteritis and granulomatous colitis associated with erytrocyte - - 6-phosphatdehydrogenase deficiency. New Engl. J. Med. 277, 1124 - 1126

(207) SHERLOCK, P.; BELL, B.M.; STEINBERG, H.; ALMY, T.P. (1963) Familial occurence of regional enteritis and ulcerative colitis. Gastroenterol. 45, 413 - 420

(208) SHORTER, R.G.; HUIZENGA, K.A.; SPENCER, R.J. (1972) A working hypothesis for the etiology and pathogenesis of nonspecific inflammatory bowel disease. Am. J. Dig. Dis. 17, 1024 - 1026

(209) SIEGELBAUM, S.P.; FAZIO, T.L.; SCHWARTZ, S.E.; HUBBELL, C.; HENRY, I.B. (1979) Evidence supporting a genetic pathogenesis for regional enteritis; a prospective family study. Gastroenterol. 76, 1247 (abstr. of papers)

(210) SIMONOWITZ, D.; BLOCK, G.E.; RIDDELL, R.H. *et al.* (1977) The production of an unusual tissue reaction in rabbit bowel injected with Crohn's disease homogenates. Surgery 82, 211 - 218

(211) SINGER, H.C. (1971) Familial aspects of inflammatory bowel disease. Gastroenterol. 61, 423 - 430

(212) SINGLETON, J.N. (1977) National cooperative Crohn's disease study NCCDS: results of drug treatment.
Gastroenterol. 72, 1133

(213) SKINNER, J.M.; WHITEHEAD, R. (1974) The plasma cells in inflammatory bowel disease of the colon: a quantitative study.
J. Clin. Pathol. 27, 643 - 646

(214) SMALL, D.M.; ADMIRAND, W. (1969) Solubility of bile salts.
Nature (London) 221, 265 - 267

(215) SMITH, L.H.; FROMM, H.; HOFMANN, A.F. (1972) Acquired hyperoxaluria, nephrolithiasis and intestinal disease: Description of a syndrome.
New Engl. J. Med. 286, 1371 - 1375

(216) SMITH, J.S.; YOUNG, S.; GILLESPIE, G.; O'CONNOR, J.; BELL, J.R. (1975) Epidemiological aspects of Crohn's disease in Clydesdale 1961 - 1970.
Gut 16, 62 - 67

(217) SÖRENSEN, F.; HÖJ, L. (1977) Lymphocyte subpopulations in Crohn's disease and chronic ulcerative colitis.
Acta path. microbiol. Scand. sect. C 85, 41

(218) SOLTOF, J. (1969) Immunglobulin-containing cells in normal jejunal mucosa in ulcerative colitis and regional enteritis.
Scand. J. Gastroent. 4, 353 - 360

(219) STANFORD, J.L.; WHITE, S.A.; BURNHAM, W.R.; LENNARD-JONES, J.E.; BIRD, R.G. (1979) Mycrobacteria and inflammatory bowel disease.
Lancet 1, 444

(220) STEIGMANN, F.; SHAPIRO, S. (1961) Familial regional enteritis.
Gastroenterol. 4, 215 - 218

(221) STEINBERG, V.L.; STOREY, G. (1957) Ankylosing spondylitis and chronic inflammatory lesions of the intestines.
Brit. Med. J. ii, 1157 - 1159

(222) STONE, J.; MUKHERJEE, T.M.; HECHER, R. (1977) C-bodies and R-bodies in epithelial cells of a normal and diseased human rectum.
Arch. Pathol. Lab. Med. 101, 437 - 441

(223) STRICKLAND, R.G.; KORSMEYER, S.; SOLTIS, R.D.; WILSON, I.D.; WILLIAMS, R.C. (1974) Periphal blood T- and B-cells in chronic inflammatory bowel disease.
Gastroenterol. 67, 569 - 577

(224) STRICKLAND, R.G.; VOLPICELLI, N.A.; ROBINSON, M. *et al.* (1979) Isolation of a infectious agent from patients of inflammatory bowel disease.
Clin. Res. (abstract) 27, 29a

(225) STROBER, W.; WOCHNER, R.D.; CARBONE, P.P. (1967) Intestinal lymphectangiektasia. A protein-losing enteropathy with hypogammaglobulinamia, lymphocytopenia and impaired homograft rejection.
J. Clin. Invest. 46, 1643 - 1656

(226) STURNIOLO, G.C.; MOLOKHIA, M.M.; SHIELDS, R.; TURNBERG, L.A. (1969) Solubility of bile salts.
Nature (London) 221, 265 - 267

(227) TABAQCHALI, S.; O'DONOGHUE, D.P.; BETTELHEIM, K.A. (1978) Escheria coli antibodies in patients with inflammatory bowel disease.
Gut 19, 108 - 113

(229) TAUB, R.N.; SACHAR, D.B.; JAŃOWITZ, H.D. (1976) Induction of granulomas in mice by inoculation of tissue homogenates from patients with inflammatory bowel disease and sarcosidosis.
Am. N.Y. Acad. Sci. 278, 560 - 564

(228) TAUB, R.N.; SACHAR, D.B.; SILZBACH, L.E. *et al.* (1974) Transmission of ileitis and sarcoid granulomas to mice.
Trans. Assoc. Am. Physicans 87, 219 - 224

(230) THIELE, H.; LAMPE, H.J.; TREDE, M.; LUDWIG, G. (1980) Urologische Komplikationen bei Morbus Crohn.
Chirurg 51, 150 - 153

(231) THORSBY, E.; LIE, S. (1971) Relationship between HLA-System and susceptibility to diseases.
Transpl. Proc. 3, 1305 - 1307

(232) TOTH, A. (1979) Reversible toxic effect of salicylazosulfapyridin.
Fertil Steril 31, 538 - 540

(233) Van d. REIS, L. (1965) Ulcerative colitis and granulomatous disease of the bowel. Some of their familial and genetic characteristics. With a report of ulcerative colitis in three of five siblings.
Am. J. Gastroenterol. 52, 56 - 65

(234) VARGAS, V. *et al.* (1978) Crohn's disease in a husband and a wife.
Lancet 2, 583

(235) WALKER, B.A. *et al.* (1971) The influence of ABO blood groups, secretor status and fat ingestion on serum alkaline phosphatase.
Clinica chimica acta 35, 433 - 444

(236) WARD, M. (1977) The pathogenesis of Crohn's disease.
Lancet, 903 - 905

(237) WEINER, H. (1977) A note on Crohn's disease. In: Psychobiology and human disease.
Elsevier, N.J., 549 - 574

(238) WELLS, C. (1952) Ulcerative colitis and Crohn's disease.
Ann. R. coll. Surg. Engl. 2, 105 - 120

(239) WEST, H.F. (1949) Aetiology of ankylosing spondylitis.
Ann. Rheum. Dis. 8, 143 - 148

(240) WHITE, S.A.; NARSAN, E.; BURNHAM, W.R.; STANFORD, J.L.; LENNARD-JONES, J.E. (1978) Further evidence for a mycobacterial aetiology of Crohn's disease. Gut 19A, 443 - 444

(241) WHORWELL, P.J.; DAVIDSON, I.W.; BEEKEN, W.L.; WRIGHT, R. (1977) Search by immunfluorescens for antigens of Rotavirus, Pseudomonas maltophila and Mykobacterium kansasii in Crohn's disease. Lancet 1, 1169 - 1171

(242) WHORWELL, P.J.; PHILIPPS, C.A.; BEEKEN, W.L.; LITTEL, P.K.; ROESSNER, K.D. (1977) Isolation of a reovirus-like agent from patients with Crohn's disease. Lancet 1, 1169 - 1171

(243) WHORWELL, P.J.; EADE, O.E.; HOSSENBOCUS, A.; BAMFORTH, J. (1978) Crohn's disease in husband and wife. Lancet 2, 186 - 187

(244) WILKINSON, M.; BYWATERS, E.G.L. (1958) Clinical features and course of ankylosing spondylitis as seen as a follow-up of 222 hospital referred cases. Ann. Rheum. Dis. 17, 209 - 228

(245) YANG, S.S.; GIBSON, P.; McGANGLEI, R.S.; ARCARI, F.A.; BERNSTEIN, J. (1979) Primary Crohn's disease of the appendix. Report of 14 cases and review of the literature. Ann. Surg. 189, 334

(246) ZETZEL, L. (1973) Crohn's disease in a husband and wife.
Lancet 2, 583

(247) CREMER, H.D. *et al.* (1980/81) Die große Nährwert-tabelle.
Gräfe und Unzer Verlag, München

G Anhang

I. Einige Angaben zur familiären Häufung des Morbus Crohn

(34)	BROWN/SCHEIFFLEY	(1939): 1 Familie (2 Schwestern - - 1 Bruder)
(30)	BOCKUS	(1948): 1 Familie (2 Cousinen)
(128)	KIRSNER, OWENS, HUMPHREYS	(1948): 1 Familie (Vater - Sohn)
(6)	ARMITAGE, WILSON	(1950): 1 Familie (1 Bruder - - 1 Schwester)
(65)	EDWARDS	(1954): 2 Familien (2 Brüder / / 2 eineiige Zwillings-schwestern)
(70)	EUDEL	(1955): 1 Familie (2 Schwestern)
(108)	HEARD-JOHN	(1956): 1 Familie (Mutter - Sohn)
(84)	FREYSZ, HAEMMERLI, KARTAGENER	(1958): 1 Familie (2 Zwillings-schwestern)
(220)	STEIGMANN, SHAPIRO	(1961): 2 Familien (Vater - Sohn - - Bruder // Vater - Sohn - - Tochter)
(52)	CORNES, STECHER	(1961): 2 Familien
(178)	NIEDERLE	(1961): 1 Familie
(207)	SHERLOCK, BELL, STEINBERG, ALMY	(1962): 5 Familien (4 Geschwister/ / Kind eines Geschwister-kindes und Cousin)

(56) CROHN (1962): 16 Familien

(7) ARONSON, RUOFF (1963): 1 Familie (Vater - 2 Kinder)

(207) SHERLOCK (1963): 1 Familie (5 Mitglieder betroffen)

(90) GILBERT, SARTOR (1964): 4 Patienten von 98 mit fam. Häufung

(11) ATWELL (1965): 3 Patienten von 92 mit fam. Häufung

(120) JENKINS (1965): 2 Patienten von 26 mit jeweils 1 betroffenen Verwandten

(136) KYLE (1965): 2 Patienten von 65 mit jeweils 1 betroffenen Verwandten

(3) ALMY, SHERLOCK (1966): 1 Familie (eineiige Zwillinge)

(139) LENNARD - JONES (1968): 9 Patienten von 145 mit betr. erstgrad. Verw.

(32) BRAHME (1970): 2 Patienten mit jeweils 1 betroffenen Verwandten

(179) NORLEN (1970): 2 Familien (Pat. mit 2 von 5 Crohnkranken Schwestern // Pat. mit 1 Crohnkranken Cousine)

(71) FAHRLÄNDER (1971): 2 Familien (Vater - - Tochter // Bruder - - Schwester)

(116) HUMPHREYS (1973): 2 Familien (Bruder - - Schwester// Patient - - Cousine)

(32) BRAHME (1975): 6 Familien (3x Mutter - - Kind // 2x Bruder - - Schwester // Mutter - - 2 Kinder)

(172) MÖRL (1976): 1 Familie (Vater, Sohn, 2 Töchter)

(153) MAYBERRY (1980): 7 Familien (Pat. - Geschwister)

II. Randomisierungsschema

1. Für die Nachbarschaftskontrollen:

3. Haus vom Patientenhaus, das man zuerst aufsucht,
= Startpunkt (zuerst nach rechts gehen und dort nach dem Frageschema (auswendig!) nach Kontrollpersonen in passendem Alter suchen);
wenn negativ: über die Straße in dem gegenüberliegenden Haus die Suche wiederholen;
bei weiterem, ergebnislosem Suchen in gegenläufige Richtung gehen und im 6. Haus weiterfragen;
ist die Suche immer noch erfolglos, idem mit dem 5. Haus vom Patienten aus gesehen fortfahren;
bei Ecke oder dünner Besiedlung 3 mittlere Häuserbreiten vom Patientenhaus anfangen, wichtig !!!: sich nicht zum vom Patienten schicken lassen (oder Familien- Mitglied interviewen!);
bei Hochhäusern (ab 5 Etagen) 5 Stockwerke über dem Patienten anfangen etc..

2. Für die Krankenhauskontrollen:

a) 33,3 % = Patienten aus der Unfallklinik
b) 66,6 % = Patienten aus der med. Poliklinik
(für die zuletzt genannte Gruppe gilt, daß die Patienten einmal in ihrem Leben mindestens hospitalisiert gewesen sein müssen)

zu a): auf den Stationen nach passenden Patienten suchen, dabei sollten diese Interviews möglichst gleichmäßig über die Studiendauer verteilt werden,
zu b): bei Poliklinikpatienten gleich verfahren; keine Spezialsprechstunde.

III. Interview-Anleitung

1) Bei "Klinik.Interview" auf Seite 3 unten anfangen!
2) Alles, was der Proband zu einem gefragten Punkt sagt, sofort aufschreiben!
3) Falls er zu sehr ausschweift : "Das ist sehr interessant, könnten wir später auf dieses Thema nochmals zurückkommen? - Ich möchte jetzt mit den Fragen weitermachen!" (Beispiel)
4) Falls der Proband sagt, er verstehe die Frage nicht, so soll sie langsam und deutlich wiederholt werden; dabei soll keine Textänderung vorgenómmen werden.
5) Wenn auch nach Wiederholen der Frage und nach Hilfsfragen (s. Diätschema) keine Antwort kommt, vermerken: "keine Antwort", "unbekannt". Der Ausweg: "Ich weiß nicht" soll dem Probanden nie angeboten werden. Der Interviewer soll das nur notieren.
6) Wenn der Interviewer Zweifel an der Richtigkeit der Aussagen des Probanden hat, so soll er die Antwort des Probanden wörtlich notieren, aber eine Anmerkung schreiben, daß ihm die Antwort eher unwahrscheinlich vorkommt.
7) Falls der Proband keine eindeutige Antwort gibt, so soll der Interviewer sie wörtlich notieren; bei der Edition des gesamten Interviews wird die Zuordnung zu den Kategorien im Nachhinein vorgenommen.
8) Wenn der Proband die Frage falsch verstanden hat, so soll der Interviewer dieselbe Frage im selben Wortlaut nochmals stellen und evtl. einleitend sagen: "Ich weiß nicht, ob ich Ihre Antwort richtig verstanden habe, aber meine Frage lautete: ..."
9) Wenn der Interviewer merkt, daß der Proband nicht antworten will, so soll er sich nicht unnötig an dieser Frage "festdiskutieren", sondern mit dem Frageschema weitermachen.
10) Wenn der Interviewer mehr Ausführlichkeit erwartet, so kann er ruhig eine kleine Pause machen und den Probanden dabei so ansehen, als ob er noch etwas erwarte.

Oder: Falls der Proband etwas erzählt, was von Wichtigkeit ist: "Könnten Sie das bitte noch etwas weiter erklären?"

11) Die Fragen sollen immer so gelesen werden, wie sie gestellt sind!

12) Das Zeichen X soll an der Stelle im Interview-Schema eingefügt werden, wo eine Hilfs- oder Zusatzfrage gestellt wurde, z.B. bei Diätfragen:
X Was für ..... essen Sie noch?
X Noch etwas?
X Ist das alles?

13) Nichts ausradieren! Möglichst mit Kugelschreiber schreiben! Bei nötigen Korrekturen vermerken "mein Fehler (m.F.)", oder: Proband ändert die Meinung oder macht Fehler (P.F.).

14) Nach Beendigung des Interviews das Ganze noch einmal durchgehen und etwaige Korrekturen anbringen. Sorgfältig ausfüllen, um Mißverständnisse zu vermeiden!

15) Beim Nachfragen: Suggestiv-Fragen vermeiden! Nie dem Probanden eine bestimmte Antwort nahelegen!
z.B. beim Diätschema fragen: "Essen Sie .....?"
nicht aber: "Sie essen doch ...?"

16) Wenn der Proband z.B. beim Ernährungsschema genaue und plausible Mengenangaben macht, so soll der Interviewer nicht nochmals nachfragen, um unnötigen Ärger zu vermeiden.

17) Wenn es dem Probanden schwer fällt, die Menge bestimmter Speisen pro Tag anzugeben, so soll der Interviewer fragen, wieviel der Proband von der betreffenden Speise pro Woche schätzungsweise ißt.

18) Das Ziel der Mengenangabe ist ja die grobe Berechnung von Fasergehalt und Zuckerkonsum, daher ruhig sehr detailliert und beharrlich fragen!!!

19) Vor Beginn des Interviews das Schema im dafür vorgesehenen Feld kennzeichnen, damit man bei der Auswertung weiß, ob es sich um einen Probanden aus der Patientengruppe oder den beiden Kontrollgruppen handelt.

1 = Patientengruppe
2 = Krankenhauskontrollen
3 = Nachbarschaftskontrollen

20) Bei Antibiotika nicht nach Einzelgaben sondern nach Behandlungsperioden fragen.
21) Der Begriff "Nierensteine" beinhaltet auch "Nierengrieß" (idem: Gallensteine)
22) Bei Studenten, die zweiten Wohnsitz angeben, nach häufigerem Aufenthalt fragen.
23) Zur Erklärung des Begriffs "chronisch": Eine Erkrankung, die nicht weggeht, z.B. Zuckerkrankheit, hoher Blutdruck.
24) Zur Erklärung der Erkrankung an Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Zwei entzündliche Darmerkrankungen, die ähnliche Beschwerden verursachen und sich nur durch die Feingewebsuntersuchung unterscheiden lassen.
25) Zur Erklärung des Morbus Bechterew: Eine Erkrankung der Wirbelsäule und Kreuzbeinfugen, die mit den genannten Erkrankungen, aber auch allein vorkommen kann.
26) Stationäre Krankenhausaufenthalte bei der Patientengruppe von Beginn der Erkrankung an auflisten.
27) Zur Erklärung des Begriffs "allergisch": z.B. Bläschen und Rötung der Haut nach Medikamenteneinnahme.

IV. Prüfung der Zuverlässigkeit der Angaben der Crohnpatienten

Die Angaben der Crohnpatienten im Interview wurden mit folgenden Angaben aus den Krankenblättern verglichen und auf ihre Verläßlichkeit geprüft.

1) Name, Vorname, Geburtsdatum, Alter
2) Krankenblattnummer
3) Adresse
4) Beruf
5) Hausarzt (vom letzten Arztbrief)
6) Anzahl der stationären Aufenthalte
   a) wann b) wo
7) Größe, Gewicht
8) Familiengeschichte:
   a) chronisch entzündliche Darmerkrankungen ?
   b) Darmkarzinome ?
   c) Morbus Bechterew (Patient und Familie) ?
   d) Nieren-, Leberanamnese ?
9) seit wann Beschwerden ?
10) Diagnose (wo, wann) ?
11) vom letzten Arztbrief + Untersuchungsbogen:
   a) welche Beschwerden bei Aufnahme ?
   b) Zahl der Stühle - blutig ?, - wässrig ?
   c) Gelenkbeschwerden (Sakroiliakal-, Hüft-, Knie-, Fußgelenke) ?
   d) Hautveränderungen ? (z.B. Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum oder andere Hauterscheinungen)
   e) Augen: Iritis ? Konjunktivitis ?
   f) Operationen (welche, wann) ?
   g) Abdomen: Leber, Milz - tastbar, nicht tastbar, vergrößert ?
      Abwehrspannung ?, walzenförmiger Tumor (Tastbefund) ?
      Blähungen ?
   h) Perineum: Fistel ?, Fissur ?, Abszesse ?; Hämorrhoiden ?

12) Rektoskopiebefunde: (Sigmoido - oder Coloskopie)
    a) makroskopisch
    b) mikroskopisch
    c) Tiefe der Untersuchung
13) Röntgenuntersuchung des gesamten Gastrointestinal-traktes
14) Lokalisation des Morbus Crohn (z.B. terminales Ileum, Colon etc.)

Der Anhang zum Essensteil ist dem Teil II der Fall-Kontroll-Studie zu ausgewählten Risikofaktoren bei Morbus Crohn zu entnehmen.

Lebenslauf

Am 7. Dezember 1956 wurde ich, Evelyn Großmann, geb. Mortag, als Tochter des Oberpostrates Rudolf Mortag und seiner Frau Elisabeth Mortag, geb. Schoy, in Tübingen geboren. Meine Konfession ist römisch-katholisch.

Von April 1964 bis Juli 1967 besuchte ich in Reutlingen die Eduard-Spranger-Schule, von September 1967 bis Mai 1976 das Städtische Gymnasium Hechingen, wo ich am 19. Mai 1976 die Reifeprüfung ablegte.
Im November 1976 nahm ich mein Medizinstudium an der Universität Ulm auf und wechselte im Sommersemester 1978 an die Universität Tübingen. Dort legte ich im August 1978 die ärztliche Vorprüfung, im August 1979 das erste und im März 1982 das zweite Staatsexamen ab. Nach Beendigung des Internatsjahres an der Universitätsklinik Tübingen absolvierte ich ebenfalls in Tübingen am 7. April 1983 den schriftlichen und am 17. Mai 1983 den mündlichen Teil meines dritten Staatsexamens.
Meine Approbation als Ärztin erhielt ich am 19. Juli 1983.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45